

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRIMOGEN 2 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat], entsprechend 1,3 mg Brimonidin.

Ein Tropfen des Produkts enthält ungefähr 0,07 mg Brimonidintartrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,05 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, leicht gelbliche Lösung.

pH: 5,7 – 6,5

Osmolalität: 260-340mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten intraokularen Drucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension.

- Als Monotherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit topischen Betablockern kontraindiziert ist.
- Als Zusatztherapie zu anderen intraokular drucksenkenden Arzneimitteln, wenn der Zielwert für den intraokularen Druck nicht mit einer einzelnen Substanz erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten)

Es wird empfohlen, zweimal täglich mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden einen Tropfen Brimogen in das/die betroffene/n Auge/n einzutropfen. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wie bei allen Augentropfen wird empfohlen, die Tränenkanälchen mit der Fingerkuppe am der Nase zugewandten Augenwinkel 1 Minute abzudrücken (punktuelle Okklusion), um eine systemische Resorption zu vermeiden. Dies sollte sofort nach jedem Eintropfen erfolgen.

Wenn mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet werden soll, muss die Anwendung der verschiedenen Arzneimittel jeweils 5-15 Minuten auseinander liegen.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Brimogen wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien an Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) durchgeführt.

Brimogen wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen und ist kontraindiziert bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.9). Es ist bekannt, dass bei Neugeborenen schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftreten können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brimogen bei Kindern ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Neugeborene und Kinder (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) erhalten, sowie Patienten, die Antidepressiva erhalten, welche die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere Kinder in der Altersgruppe von 2-7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg, sollten mit Vorsicht behandelt und aufgrund des häufigen Auftretens sowie der Schwere von Somnolenz engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren oder instabilen und unbehandelten Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist mit Vorsicht vorzugehen.

Bei einigen Patienten (12,7 %) trat im Rahmen der klinischen Prüfungen eine allergische Reaktion der Augen auf (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines Auftretens allergischer Reaktionen sollte die Behandlung mit Brimogen unterbrochen werden.

Bei Brimonidintartrat-haltigen Augentropfen wurde über verzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese waren, wie berichtet, zum Teil mit einem Anstieg des Augeninnendrucks verbunden.

Brimogen darf bei Patienten mit Depressionen, Zerebral- oder Koronarinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, orthostatischer Hypotension oder Thrombangiitis obliterans nur mit Vorsicht angewendet werden.

Brimogen wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Das in Brimogen enthaltene Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brimogen ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) erhalten sowie Patienten, die Antidepressiva erhalten, welche die noradrenerge

Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin), (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl mit Brimogen keine speziellen Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden, sollte die Möglichkeit eines verstärkenden Effekts in Verbindung mit zentraldämpfenden Substanzen (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Daten über den Anteil frei zirkulierender Katecholamine nach der Anwendung von Brimogen vor. Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die die Aufnahme und den Metabolismus zirkulierender Amine beeinflussen können, wie z. B. Chlorpromazin, Methylphenidat, Reserpin.

Nach Anwendung Brimonidintartrat-haltiger Augentropfen wurde bei einigen Patienten ein klinisch unbedeutender Blutdruckabfall beobachtet. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Antihypertonika und/oder Digitalisglykosiden mit Brimogen ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Erstanwendung (oder Dosisänderung) eines gleichzeitig systemisch angewandten Arzneimittels (ungeachtet der pharmazeutischen Form), welches Wechselwirkungen mit α -adrenergen Agonisten verursachen oder diese in ihrer Wirkung beeinflussen kann, wie z. B. Adrenorezeptor-Agonisten oder Antagonisten (z. B. Isoprenalin, Prazosin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. In Tierversuchen konnten unter Brimonidintartrat keine teratogenen Wirkungen festgestellt werden. Bei Kaninchen führte Brimonidintartrat bei Plasmawerten, die höher lagen als bei der Anwendung beim Menschen, zu erhöhten Präimplantationsverlusten sowie postnatalen Wachstumsverzögerungen. Brimogen darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei der Ratte wird der Wirkstoff in die Muttermilch sezerniert. Brimogen darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann Müdigkeit und/oder Benommenheit verursachen, was die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen beeinträchtigen kann. Dieses Arzneimittel kann verschwommenes Sehen und/oder Sehstörungen verursachen, was die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen beeinträchtigen kann, insbesondere nachts oder bei schlechten Lichtverhältnissen. Der Patient sollte warten, bis diese Symptome abgeklungen sind, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen, die bei 22 bis 25 % der Patienten auftreten, sind Mundtrockenheit, okuläre Hyperämie und Augenbrennen/-stechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen vorübergehend und im Allgemeinen nicht so schwerwiegend, dass sie eine Unterbrechung der Behandlung erfordern.

Symptome von allergischen Reaktionen am Auge traten bei 12,7 % der Patienten in klinischen Studien auf (11,5 % der Patienten wurden aus diesen Gründen aus der klinischen Studie ausgeschlossen). Bei der Mehrzahl der Patienten traten diese Beschwerden nach drei bis neun Monaten auf.

Tabelle der Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Systemische allergische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressionen
	Sehr selten	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Benommenheit.
	Häufig	Schwindel, Geschmacksveränderungen.
	Sehr selten	Synkope
Augenerkrankungen	Sehr häufig	okulare Reizung (Hyperämie, Augenbrennen und Augenstechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel), verschwommenes Sehen, allergische Blepharitis, allergische Blepharokonjunktivitis, allergische Konjunktivitis, okulare allergische Reaktionen und follikuläre Konjunktivitis.
	Häufig	lokale Reizung (Hyperämie und Ödem des Augenlides, Blepharitis, Bindehautödem und Bindehautabsonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge), Lichtscheu, Hornhauterosionen/-verfärbungen, trockenes Auge, Bindehautblässe, Sehstörungen, Konjunktivitis.
	Sehr selten	Iritis, Miosis.
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie).
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertension, Hypotension.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Symptome der oberen Atemwege
	Gelegentlich	trockene Nase

	Selten	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Mundtrockenheit
	Häufig	gastrointestinale Symptome
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung
	Häufig	Asthenie

Nach Markteinführung traten bei der Anwendung von Brimonidintartrat-haltigen Augentropfen in der klinischen Praxis die folgenden Nebenwirkungen auf. Da diese von einer Population unbekannter Größe freiwillig gemeldet werden, können keine Abschätzungen zur Häufigkeit erfolgen.

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Iridozyklitis (Uveitis anterior), Augenlidjucken.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Hautreaktionen einschließlich Erythem, Gesichtssödem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation.

In Fällen, in denen Brimonidin Teil einer medikamentösen Therapie eines kongenitalen Glaukoms war, wurden bei mit Brimonidin behandelten Neugeborenen und Kleinkindern Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstseinsverlust, Lethargie, Somnolenz, Hypotension, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose und Apnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

In einer 3-monatigen Phase-III-Studie an Kindern im Alter von 2-7 Jahren mit Glaukom, das durch Betablocker nicht ausreichend behandelt wurde, wurde unter Brimonidin als Zusatztherapie eine hohe Prävalenz von Somnolenz (55 %) berichtet. Bei 8 % der Kinder war dies schwerwiegend und führte bei 13 % zu einem Therapieabbruch. Die Inzidenz von Somnolenz nahm mit zunehmendem Alter ab und lag in der Gruppe der 7-Jährigen am niedrigsten (25 %), wurde jedoch stärker vom Körpergewicht beeinflusst und trat häufiger bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg (63 %) auf als bei Kindern mit einem Körpergewicht > 20 kg (25 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ophthalmologische Überdosierung (bei Erwachsenen)

Bei den eingegangenen Meldungen entsprachen die berichteten Ereignisse im Allgemeinen denen, die bereits als unerwünschte Wirkungen gelistet sind.

Systemische Überdosierung durch versehentliche Einnahme (bei Erwachsenen)

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen bezüglich einer versehentlichen Einnahme von Brimonidin bei Erwachsenen vor. Als einzige unerwünschte Wirkung wurde bislang eine Hypotension berichtet.

Es wurde berichtet, dass der hypotensiven Episode eine Rebound-Hypertension folgte.

Die Behandlung einer oralen Überdosierung umfasst unterstützende und symptomatische Therapiemaßnahmen; die Atemwege des Patienten sind frei zu halten.

Im Zusammenhang mit oralen Überdosierungen von anderen α_2 -Agonisten wurden Symptome wie z. B. Hypotension, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, verminderter Tonus, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche

Berichte über schwerwiegende unerwünschte Effekte nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin Augentropfen durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder berichtet. Die Patienten zeigten Symptome einer zentralnervösen Depression, typischerweise temporäres Koma oder einen reduzierten Bewusstseinsgrad, Lethargie, Somnolenz, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Blässe, Atemdepression und Apnoe, und bedurften intensivmedizinischer Versorgung, soweit angezeigt mit Intubation. Von allen Patienten wurde eine vollständige Erholung, meist innerhalb 6-24 Stunden, berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika in der Glaukomtherapie, ATC-Code: S01EA05

Brimonidin ist ein α_2 -adrenerger Rezeptor-Agonist mit 1000fach höherer Selektivität gegenüber dem α_2 -adrenergen Rezeptor als gegenüber dem α_1 -adrenergen Rezeptor.

Diese Selektivität hat keine Mydriasis zur Folge und bei xenogenen Transplantaten menschlicher Retinazellen kommt es nicht zur Vasokonstriktion in den Mikrogefäßen.

Die topische Anwendung von Brimonidintartrat verringert den intraokularen Druck (IOD) beim Menschen mit minimalen Auswirkungen auf die kardiovaskulären oder pulmonalen Parameter.

Bei Patienten mit Bronchialasthma liegen nur begrenzte Daten vor. Bei diesen Patienten wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Nach topischer Anwendung setzt die Wirkung von Brimonidintartrat schnell ein, wobei die maximale okulare hypotensive Wirkung zwei Stunden nach Applikation erreicht wird. In zwei Studien, die über ein Jahr dauerten, senkten Brimonidintartrat-haltige Augentropfen den IOD um durchschnittlich etwa 4-6 mmHg.

Fluorometrische Studien an Tieren und Menschen legen nahe, dass Brimonidintartrat einen zweifachen Wirkmechanismus besitzt. Man nimmt an, dass Brimonogen den IOD durch eine Verminderung der Kammerwasserbildung und durch eine Verbesserung des uveoskleralen Abflusses senkt.

Klinische Studien zeigen die Wirksamkeit von Brimonidintartrat-haltigen Augentropfen in Kombination mit topischen Betablockern. Kurzzeitstudien zeigen ferner eine klinisch relevante additive Wirkung von Brimonidintartrat-haltigen Augentropfen in Kombination mit Travoprost (6 Wochen) und Latanoprost (3 Monate).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Allgemeine Charakteristika

Nach der zweimal täglichen okularen Anwendung einer 0,2%igen Lösung über 10 Tage waren die Plasmakonzentrationen niedrig (der mittlere $C_{\max}$ -Wert lag bei 0,06 ng/ml). Nach mehrfachem Eintropfen (2mal täglich über 10 Tage) zeigte sich eine leichte Akkumulation im Blut. Der Bereich unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve über 12 Stunden im steady-state (AUC_{0-12h}) lag bei 0,31 ng•h/ml, im Vergleich zu 0,23 ng•h/ml nach der ersten Dosis. Die mittlere Halbwertszeit betrug nach topischer Applikation beim Menschen ungefähr 3 Stunden.

Die Plasma-Protein-Bindung von Brimonidin nach topischer Applikation beträgt beim Menschen ca. 29 %.

Brimonidin bindet reversibel *in vitro* und *in vivo* in okularen Geweben an vorhandenes Melanin. Nach zweiwöchiger okularer Anwendung lag die Konzentration von Brimonidin in Iris, Ziliarkörper und Choroidea/Retina um das 3- bis 17fache höher als nach einer Einmaldosis. Beim Fehlen von Melanin tritt keine Akkumulation auf.

Zur Bedeutung einer Bindung von Brimonidin an Melanin ist beim Menschen nichts bekannt. Biomikroskopische Untersuchungen der Augen zeigten jedoch keine signifikanten okularen Nebenwirkungen bei Patienten, die bis zu einem Jahr lang mit Brimonidintartrat-haltigen Augentropfen behandelt wurden. In einer Studie über ein Jahr, bei der die okulare Sicherheit an Affen untersucht wurde, traten nach Verabreichung der fast 4fachen Dosis Brimonidintartrat keine signifikanten okularen toxischen Wirkungen auf.

Nach oraler Verabreichung beim Menschen wird Brimonidin gut resorbiert und rasch eliminiert. Der überwiegende Teil der Dosis (ca. 75 %) wurde in Form von Metaboliten innerhalb von fünf Tagen über die Nieren ausgeschieden; im Urin konnte die Ausgangssubstanz nicht nachgewiesen werden. *In vitro* Studien, die an tierischem und menschlichem Lebergewebe durchgeführt wurden, lassen darauf schließen, dass der Metabolismus überwiegend durch Aldehydoxidase und über das Cytochrom P450 erfolgt. Dieses lässt darauf schließen, dass die systemische Ausscheidung vor allem über den Leberstoffwechsel erfolgt.

Kinetik-Profil:

Nach einer einmaligen topischen Dosis von 0,08 %, 0,2 % und 0,5 % wurden für die maximale Plasmakonzentration $C_{\max}$ und die AUC eine Dosisproportionalität ohne bedeutende Abweichungen beobachtet.

b) Charakteristika bei Patienten

Charakteristika bei älteren Patienten:

Die $C_{\max}$, die AUC und die mittlere Halbwertszeit von Brimonidin sind nach Einmalgabe bei älteren Patienten (Personen im Alter von 65 Jahren oder älter) denen junger Erwachsener ähnlich und zeigen, dass die systemische Resorption und Elimination nicht vom Alter abhängig sind.

Aus Ergebnissen einer dreimonatigen klinischen Studie, in die auch ältere Patienten eingeschlossen wurden, geht hervor, dass die systemische Brimonidinbelastung sehr gering war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Poly(vinylalkohol)
Natriumchlorid
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung) oder
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tropfflasche aus Hochdruckpolyethylen (LDPE) mit einer Tropfspitze aus Hochdruckpolyethylen (LDPE) und einer weißen Schraubkappe aus Niederdruckpolyethylen (HDPE). Jede Flasche enthält 5 ml Lösung.
Packungsgrößen: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml oder 6 x 5 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

76671.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. März 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

05/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.