

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alphagan 0,2 % Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2,0 mg Brimonidintartrat, entsprechend 1,3 mg Brimonidin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,05 mg/ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Klare, grünlich-gelbe bis leicht grünlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten)

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

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

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

Kinder und Jugendliche

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

Alphagan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren und ist bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) kontraindiziert (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 Alphagan wurden bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Wie bei allen Augentropfen, wird empfohlen, unmittelbar nach dem Eintropfen der Lösung, mit der Fingerkuppe am der Nase zugewandten Augenwinkel die Tränenkanälchen 1 Minute abzurücken (punktuelle Okklusion), um eine mögliche systemische Absorption zu reduzieren. Dies kann zu einer Reduktion der systemischen Nebenwirkungen und zu einer erhöhten lokalen Wirksamkeit führen. Um

eine Kontamination des Auges oder der Augentropfen zu vermeiden, darf die Tropfspitze nicht mit irgendeiner Oberfläche in Berührung kommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pädiatrische Patienten

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 kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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

Wirkung am Auge

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

Über verzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen unter Alphagan 0,2 % ist berichtet worden. Wie berichtet wurde, waren diese zum Teil mit einem Anstieg des Augeninnendrucks verbunden.

Wirkungen auf Gefäße und andere Wirkungen

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

Leber- oder Niereninsuffizienz

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

Benzalkoniumchlorid

Das in Alphagan enthaltene Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge und Symptome von trockenen Augen hervorrufen sowie bei längerer Anwendung den Tränenfilm und die Korneaoberfläche beeinflussen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Patienten sollen den Kontakt mit weichen Kontaktlinsen vermeiden.

Alphagan sollte bei Patienten mit trockenem Auge und bei Patienten, bei denen die Kornea geschädigt sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alphagan ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO) erhalten sowie bei Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin), (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl mit Alphagan 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 Alphagan 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 von Alphagan wurde bei einigen Patienten ein klinisch unbedeutender Blutdruckabfall beobachtet. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Antihypertonika und/oder Digitalisglykosiden mit Alphagan ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Erstverabreichung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewandten Arzneimittels (ungeachtet der pharmazeutischen Form), das 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht. In Tierversuchen konnten unter Brimonidintartrat keine teratogenen Wirkungen festgestellt werden. Bei Kaninchen zeigte Brimonidintartrat bei Plasmawerten, die höher lagen als bei der Anwendung beim Menschen, erhöhte Präimplantationsverluste sowie postnatale Wachstumsverzögerungen.

Alphagan darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt. Um die systemische Absorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die 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.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zum Auftreten von Nebenwirkungen wurden 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).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Systemische allergische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen

Sehr selten: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz

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 Reaktion und folliculäre Konjunktivitis

Häufig:

- lokale Reizung (Hyperämie und Ödem des Augenlides, Blepharitis, Bindehautödem und Bindehautabsonderungen, Augenschmerzen und tränendes Auge)
- Photophobie
- Hornhauterosionen/-verfärbungen
- trockenes Auge
- Bindehautblässe
- Sehstörungen
- Konjunktivitis

Sehr selten: Iritis, Miosis

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie)

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Hypertension, Hypotension

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Symptome der oberen Atemwege

Gelegentlich: trockene Nasenschleimhaut

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 Alphagan in der klinischen Praxis folgende Nebenwirkungen auf. Da diese Nebenwirkungen von einer Population unbekannter Größe freiwillig gemeldet werden, können keine Abschätzungen der Häufigkeiten erfolgen.

Nicht bekannt:

Augenerkrankungen

- Iridozyklitis (Uveitis anterior)
- Augenlidjucken

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Hautreaktionen einschließlich Erythem, Gesichtsoedem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation

In Fällen, bei denen Brimonidin als Teil einer medikamentösen Behandlung des kongenitalen Glaukoms eingesetzt wurde, wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern, die Brimonidin erhielten, Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, Hypotension, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemdepression und Apnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Phase 3 Studie über drei Monate an 2 - 7-jährigen Kindern mit Glaukom, das mit Betablockern nur unzureichend kontrolliert werden konnte, wurde mit Alphagan als Zusatztherapie ein häufiges Auftreten von Somnolenz (55%) berichtet. Bei 8% der Kinder war dies schwerwiegend und führte bei 13% der Kinder zum Therapieabbruch. Die Inzidenz von Somnolenz nahm mit zunehmendem Alter ab und lag in der Altersgruppe der Siebenjährigen 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 Gewicht > 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Ophthalmische 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 Muskeltonus (Hypotonie), Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche

Berichte über schwerwiegende unerwünschte Effekte nach versehentlicher Einnahme von Alphagan durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder an Allergan gemeldet. 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: S01EA 05.

Brimonidin ist ein α_2 -adrenerger Rezeptor-Agonist, der eine 1000fach höhere Selektivität gegenüber dem α_2 -adrenergen Rezeptor als gegenüber dem α_1 -adrenergen Rezeptor besitzt.

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.

Die Wirkung von Alphagan setzt schnell ein, wobei die maximale okulare hypotensive Wirkung zwei Stunden nach Applikation erreicht wird. In zwei Studien, die über ein Jahr dauerten, senkte Alphagan den Augeninnendruck um durchschnittlich etwa 4 – 6 mmHg.

Fluorometrische Studien an Tieren und Menschen geben Grund zu der Annahme, dass Brimonidintartrat einen zweifachen Wirkmechanismus besitzt. Man nimmt an, dass Alphagan den IOD durch Reduzierung der Bildung von Augenkammerwasser und durch Erhöhung des uveoskleralen Abflusses verringert.

Klinische Studien zeigen die Wirksamkeit von Alphagan in Kombination mit topischen Betablockern. Kurzzeitstudien zeigen ferner eine klinisch relevante additive Wirkung von Alphagan 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.

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 Tropfflaschen aus LDPE mit 35 µl Tropferspitze. Der Verschluss ist entweder eine konventionelle Schraubkappe aus Polystyrol oder eine Compliance-Kappe (C-Cap).

2,5 ml, 5 ml oder 10 ml Flaschen in Packungen mit 1, 3 oder 6 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie GmbH
Lemböckgasse 61/3.OG
1230 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-22311

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig