

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Tel. +49 (0) 89 84 07 92-30
Fax +49 (0) 89 84 07 92-40
www.omnivision.de

Puchheim, im September 2018

Die Innovation in der Glaukomtherapie: **Brimo-Vision[®] sine – Brimonidin erstmals unkonserviert verfügbar!**

Sehr geehrte Mitglieder der Augenärztlichen Genossenschaft Westfalen,

mit der Einführung von **Brimo-Vision[®] sine** steht Ihnen endlich der bewährte Alpha2-Agonist Brimonidin in unkonservierter Form zur Verfügung.

Brimo-Vision[®] sine bietet eine effektive Drucksenkung bei gleichzeitig vorteilhafter lokaler Verträglichkeit. Aufgrund des Verzichts auf Konservierungsmittel eignet sich diese Innovation besonders für Glaukompatienten mit Konservierungsmittelallergien sowie für Patienten mit trockenen oder empfindlichen Augen.

Brimo-Vision[®] sine zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus:

- Gute Verträglichkeit, bestätigte Wirksamkeit
- Konservierungsmittelfrei und phosphatfrei
- Praktische Einzeldosen mit großzügigem Füllvolumen (0,35 ml)
- Ungekühlt lagerfähig
- In Deutschland entwickelt und hergestellt
- Zum gewohnt günstigen OmniVision Preis



Brimo-Vision[®] sine trägt zur Erfüllung der Generikaquote bei und gilt als günstig im Sinne der geltenden Wirkstoffvereinbarungen.

Bitte fordern Sie bei Interesse Muster von **Brimo-Vision[®] sine** für Ihre Patienten an.

Mit freundlichen Grüßen



Burkhardt Hoffmann
OmniVision GmbH



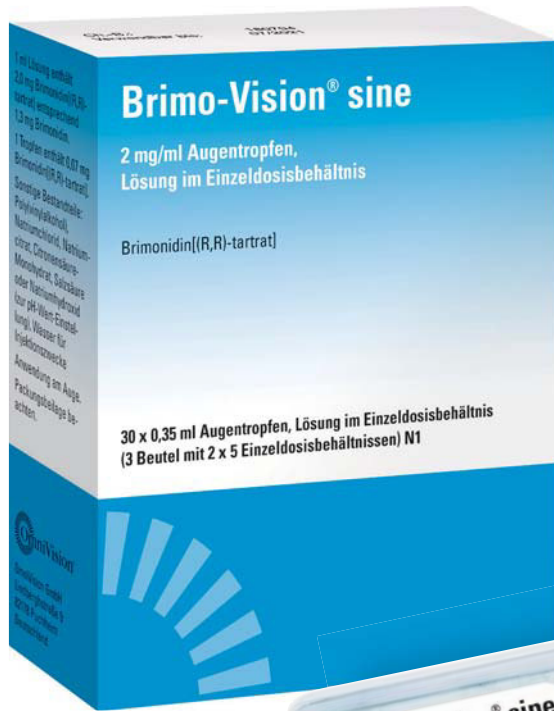
Musteranforderung gem. § 47 (3), (4) AMG per Fax-Antwort

089 84 07 92 57 99

Bitte senden Sie mir zur Erprobung Muster von

Brimo-Vision® sine

**Achtung, neue
Fax-Nummer!**



Neu!



**Brimo-Vision® sine –
Brimonidin endlich ohne Konservierungsmittel!**

Praxisstempel und Unterschrift



OmniVision GmbH, Lindberghstraße 9
82178 Puchheim, www.omnivision.de



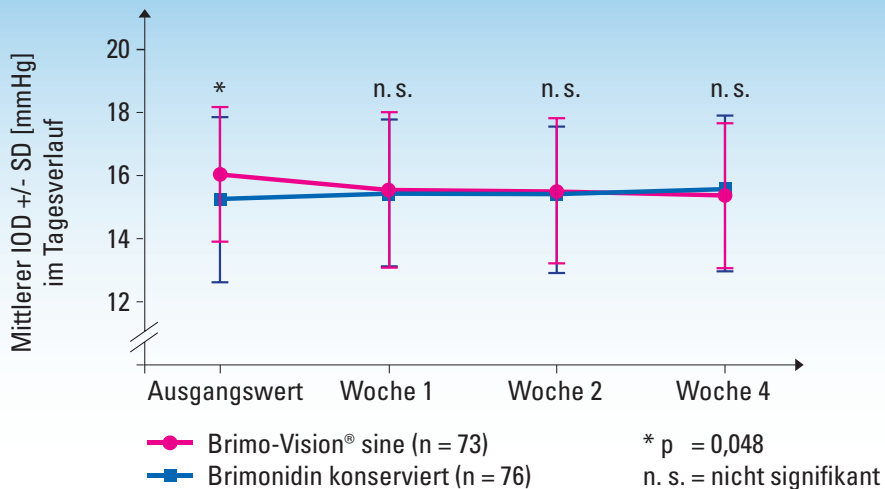
**Diese Musteranforderung
ist gültig bis 15.12.2018**

Musteranforderung Brimo-Vision® sine

AG Westfalen

Brimo-Vision® sine: Äquivalente IOD-Senkung zu konserviertem Brimonidin¹

IOD-Werte mit konserviertem und unkonserviertem Brimonidin



Brimo-Vision sine 2 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Wirkstoff: Brimonidin[(R,R)-tartrat]. **Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat], entspr. 1,3 mg Brimonidin. Sonstige Bestandteile: Poly(vinylalkohol), Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete: Senkung des erhöhten intraokularen Drucks (IOD) bei 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 einem einzelnen Wirkstoff erreicht werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Neugeborene und Kleinkinder. Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO) erhalten, sowie Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin). **Schwangerschaft:** Strenge Nutzen-Risiko-Abwägung.

Stillzeit: Kontraindiziert. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig okuläre Reizung (Hyperämie, Augenbrennen, Augenstechen, Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Bindehautfollikel), verschwommenes Sehen, allerg. Blepharitis, allerg. Blepharokonjunktivitis, allerg. Konjunktivitis, okuläre allerg. Reaktion und folliculäre Konjunktivitis. Kopfschmerzen, Somnolenz, Mundtrockenheit, Ermüdung. Häufig lokale Reizung (Hyperämie und Ödem des Augenlides, Blepharitis, Bindehautödem, Bindehautabschöpfung, Augenschmerz, tränendes Auge), Photophobie, Hornhauterosion/-verfärbung, trockenes Auge, Bindehautblässe, Sehstörung, Konjunktivitis, Geschmacksveränderungen, Schwindel, Sympt. der oberen Atemwege, Gastrointestinale Sympt. Asthenie. Gelegentlich system. allerg. Reaktionen. Depressionen. Palpitationen/Arrhythmien (einschl. Bradykardie, Tachykardie). Trockene Nasenschleimhaut. Selten Dyspnoe. Sehr selten Iritis, Miosis. Schlaflosigkeit. Synkope. Hypertonie, Hypotonie. Nach Markteinführung (Häufigkeit unbekannt): Iridozyklitis (Uveitis anterior), Augenlidpruritus. Hautreaktionen einschl. Erythem, Gesichtssödem, Pruritus, Hautausschlag, Vasodilatation. Über Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, Hypotension, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemdepression und Apnoe wurde bei einigen Neugeborenen berichtet, die Brimonidin im Rahmen der Behandlung des kongenitalen Glaukoms erhielten.

Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Wechselwirkungen: siehe Gebrauchs- und Fachinformation. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Packungsgrößen:** 30 x 0,35 ml, 60 x 0,35 ml, 120 x 0,35 ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis. **Stand:** Juni 2018. **OmniVision GmbH**, Lindberghstr. 9, 82178 Puchheim.

1 Theodosiadis P., data on file



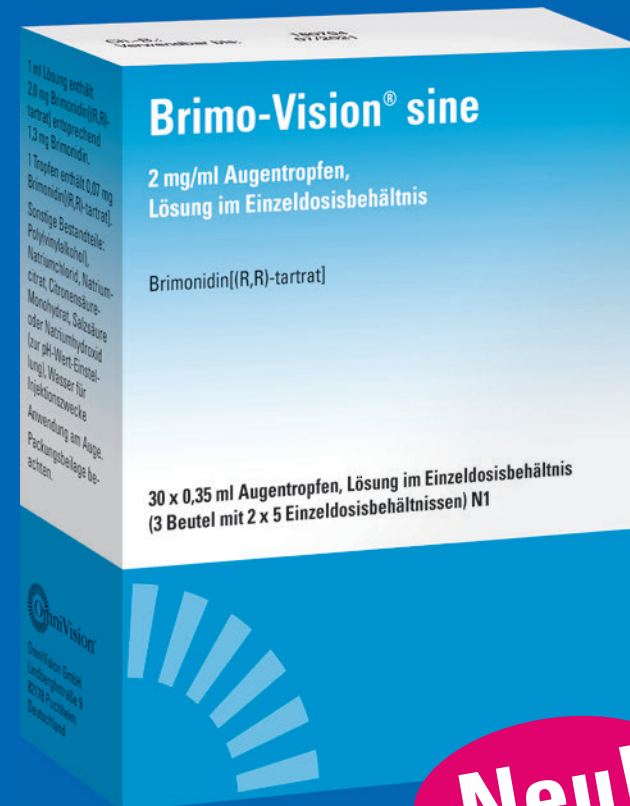
OmniVision GmbH, 82178 Puchheim
info@omnivision.de, www.omnivision.de

OmniVision ist Mitglied von



Brimo-Vision® sine

Brimonidin erstmals unkonserviert



Neu!




Art. Nr. 96745 Stand: 09/2018

Brimo-Vision[®] sine

2 mg/ml Brimonidin, Lösung im Einzeldosisbehältnis



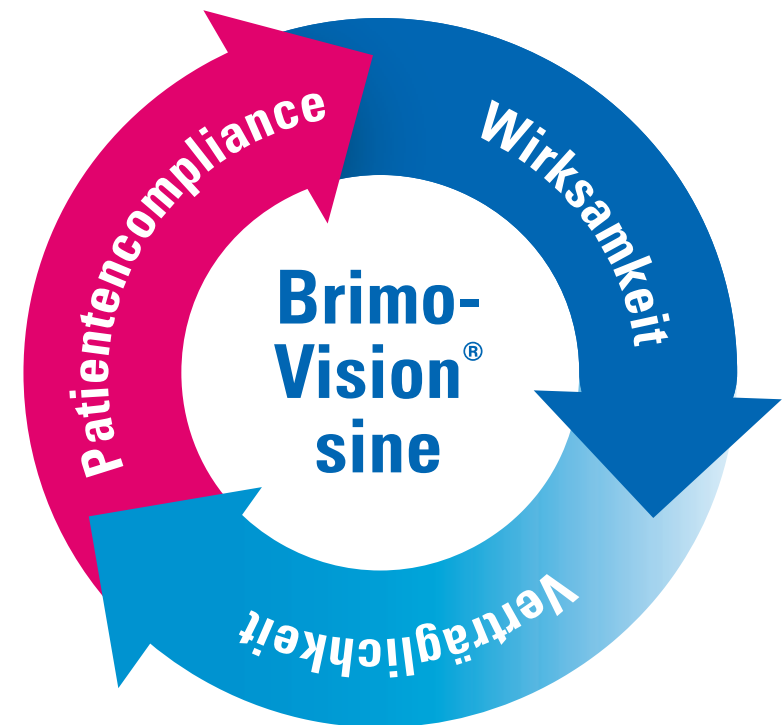
- **Brimonidin erstmals unkonserviert**
- Gute Verträglichkeit, bestätigte Wirksamkeit, phosphatfrei
- Unterstützt die Erfüllung der Generikaquote
- Hohe Qualität, ungekühlt lagerfähig
- Praktische Einzeldosen mit großzügigem Füllvolumen (0,35 ml)
- In Deutschland entwickelt und hergestellt 
- Zum gewohnt günstigen OmniVision Generics Preis

	Packungsgröße	PZN	AVP	
Brimo-Vision [®] sine	30 x 0,35 ml	N1	11377423	31,64 €
	120 x 0,35 ml	N3	11377446	89,00 €

Lauer-Taxe, Stand 15. September 2018

Eine Glaukomtherapie ohne Konservierungsmittel

- ✓ **Vereinigt wirksame Drucksenkung und gute Verträglichkeit**
- ✓ **Hat das Potential für eine bessere Patientencompliance und somit für einen überzeugenden Behandlungserfolg**



- ✓ **Bietet klare Vorteile für Glaukompatienten**
 - mit trockenen oder empfindlichen Augen
 - mit Mehrfachtherapie
 - mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen chirurgischen Eingriff

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brimo-Vision sine 2 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat] entsprechend 1,3 mg Brimonidin.
1 Tropfen enthält 0,07 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat].

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis (Augentropfen).

Klare, leicht grünlich-gelbe Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,5 sowie einer Osmolalität zwischen 275 und 315 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Als Monotherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit topischen Beta-blockern kontraindiziert ist.
- Als Zusatztherapie mit anderen intraokular drucksenkenden Arzneimitteln, wenn der Zielwert für den intraokularen Druck nicht mit einem einzelnen Wirkstoff 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 Brimo-Vision sine in das/ die betroffene/n Auge/n einzutropfen. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

Brimo-Vision sine wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen und darf bei Neugeborenen und Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.9).

Es ist bekannt, dass bei Neugeborenen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brimonidin[(R,R)-tartrat] ist bei Kindern nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Wie bei allen Augentropfen wird empfohlen, unmittelbar nach dem Eintropfen der Lösung mit der Fingerkuppe an dem der Nase zugewandten Augenwinkel den Tränenkanal 1 Minute abzudrücken (punktuelle Okklusion), um eine mögliche systemische Absorption zu reduzieren. Dies sollte sofort nach Eintropfen eines Tropfens in das Auge erfolgen.

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 (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, die eine Therapie mit Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmer) erhalten sowie Patienten, die Antidepressiva einnehmen, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 unter Brimonidin[(R,R)-tartrat] Augentropfen in einer konservierten Mehrdosen-Zubereitung eine allergische Reaktion der Augen auf (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.8). Im Falle eines Auftretens allergischer Reaktionen sollte die Behandlung mit Brimo-Vision sine unterbrochen werden.

Überverzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen wurde bei der Anwendung von Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen in einer konservierten Mehrdosen-Zubereitung berichtet. Wie berichtet wurde, waren diese zum Teil mit einem Anstieg des Augeninnendrucks verbunden.

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

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

Kinder

Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere Kinder in der Altersgruppe von 2–7 Jahre und/oder Kinder 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brimo-Vision sine ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminooxidasehemmern (MAO-Hemmer) erhalten sowie bei Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin) (siehe Abschnitt 4.3).

Obwohl mit Brimonidin[(R,R)-tartrat] 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 Brimonidin[(R,R)-tartrat] 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 Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen wurde bei einigen Patienten ein klinisch unbedeutender Blutdruckabfall beobachtet. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Antihypertonika und/oder herzwirksamen Glykosiden mit Brimo-Vision sine ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei erstmaliger Anwendung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewendeten Arzneimittels (ungeachtet der Darreichungsform), 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Brimo-Vision sine 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[(R,R)-tartrat] beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei der Ratte wird der Wirkstoff in die Muttermilch sezerniert. Brimo-Vision sine darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefah-

ren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Brimo-Vision sine kann Müdigkeit und/oder Somnolenz verursachen, was die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen kann.

Brimo-Vision sine 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen, die bei 22 bis 25 % der mit konservierten Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen behandelten Patienten auftreten, sind Mundtrockenheit, okulare Hyperämie und Augenbrennen/-stechen. In der Regel sind diese Nebenwirkungen vorübergehend und im Allgemeinen nicht so schwerwiegend, dass sie eine Unterbrechung der Behandlung erfordern.

Bei der Anwendung von Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen in konservierter Form traten bei 12,7 % der Patienten in klinischen Studien Symptome von allergischen Reaktionen am Auge 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 (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei der Anwendung von Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen in konservierter Form auf und können daher auch beim un-konservierten Brimo-Vision sine in auftreten.

Siehe Tabelle

In Fällen, bei denen Brimonidin[(R,R)-tartrat] als Teil einer Arzneimittelbehandlung des kongenitalen Glaukoms eingesetzt wurde, wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern, die Brimonidin[(R,R)-tartrat] erhielten, Symptome einer Brimonidin[(R,R)-tartrat]-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, verminderter Tonus, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemde-

Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen/Arrhythmien (einschließlich Bradykardie und Tachykardie)
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerz, 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 follikuläre Konjunktivitis
Häufig:	– lokale Reizung (Hyperämie und Oedem des Augenslides, Blepharitis, Bindehautödem und Bindehautabsonderung, Augenschmerz und tränendes Auge) – Photophobie – Hornhauterosion/-verfärbung – trockenes Auge – Bindehautblässe – Sehstörung – Konjunktivitis
Sehr selten:	– Iritis – Miosis
Nicht bekannt:*	– Iridozyclitis (Uveitis anterior) – Augenlidpruritus
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
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten:	Hypertension, Hypotension
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt:*	Hautreaktion einschließlich Erythem, Gesichtsoedem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Ermüdung
Häufig:	Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	systemische allergische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Depression
Sehr selten:	Schlaflosigkeit

* Diese Nebenwirkungen traten nach der Markteinführung bei der Anwendung von Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen in konservierter Form in der klinischen Praxis auf. Da diese Nebenwirkungen von einer Population unbekannter Größe freiwillig gemeldet werden, können keine Abschätzungen der Häufigkeiten erfolgen.

pression 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 Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen in einer konservierten Mehrdosen-Zubereitung 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: 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 Nebenwirkungen gelistet sind.

Systemische Überdosierung durch versehentliche Einnahme (bei Erwachsenen):

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen bezüglich einer versehentlichen Einnahme von Brimonidin[(R,R)-tartrat] 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 Alpha-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 Nebenwirkungen nach versehentlicher Einnahme von konservierten Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder 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 über eine vollständige Erholung, meist innerhalb 6–24 Stunden, berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Sympathomimetika in der Glaukomtherapie.

ATC Code: S01EA 05

Brimonidin[(R,R)-tartrat] ist ein α_2 -adrenerger Rezeptor-Agonist, der eine 1000-fach 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 Brimonidin[(R,R)-tartrat] 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 Brimonidin[(R,R)-tartrat] setzt schnell ein, wobei die maximale okulare hypotensive Wirkung zwei Stunden nach Applikation einer konservierten Brimonidin[(R,R)-tartrat]-Formulierung erreicht wird. In zwei Studien, die über ein Jahr dauerten, senkten konservierte Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltige Augentropfen den Augeninnendruck um durchschnittlich etwa 4–6 mm Hg.

Fluorophotometrische Studien an Tieren und Menschen geben Grund zu der Annahme, dass Brimonidin[(R,R)-tartrat] einen zweifachen Wirkmechanismus besitzt. Man nimmt an, dass Brimonidin[(R,R)-tartrat] den IOD durch Reduzierung der Bildung von Augenkammerwasser und durch Erhöhung des uveoskleralen Abflusses verringert.

Klinische Studien zeigen die Wirksamkeit von Brimonidin[(R,R)-tartrat] in Kombination mit topischen Betablockern. Kurzzeitstudien zeigen ferner eine klinisch relevante additive Wirkung von Brimonidin[(R,R)-tartrat] in Kombination mit Travoprost (6 Wochen) und Latanoprost (3 Monate).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Nach der zweimal täglichen okularen Anwendung von konservierten 0,2%igen Brimonidin[(R,R)-tartrat]-haltigen Augentropfen über 10 Tage waren die Plasmakonzentrationen niedrig (der mittlere C_{max} -Wert lag bei 0,06 ng/ml). Nach mehrfacher 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[(R,R)-tartrat] nach topischer Applikation beträgt beim Menschen ca. 29%.

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

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

Nach oraler Anwendung beim Menschen wird Brimonidin[(R,R)-tartrat] 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.

Kinetikprofil

Mit der konservierten Formulierung wurden nach einer einmaligen topischen Dosis von 0,08%, 0,2% und 0,5% für die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die AUC eine Dosisproportionalität ohne bedeutende Abweichungen beobachtet.

Charakteristika bei den Patienten

Charakteristika bei älteren Patienten:

Die C_{max} , AUC und die mittlere Halbwertszeit von Brimonidin[(R,R)-tartrat] sind nach Einmalgabe bei älteren Patienten (Personen im Alter von 65 Jahren oder darüber) denen junger Erwachsener ähnlich und zeigen, dass die systemische Absorption 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, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(vinylalkohol)
Natriumchlorid
Natriumcitrat
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

4 Jahre

Nach dem Öffnen des Aluminiumbeutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses ist nach dem Öffnen zur sofortigen Verwendung bestimmt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Brimo-Vision sine ist in durchsichtige Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) abgefüllt. Zwei Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen sind in einen Beutel aus laminiertes Aluminiumfolie verpackt. Brimo-Vision sine ist in Packungen mit 30, 60 oder 120 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,35 ml Lösung erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

98648.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt