

1. Bezeichnung des ArzneimittelsClonid[®]-Ophtal[®] 1/16 %

0,625 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Clonidinhydrochlorid
1 ml Augentropfen enthält 0,625 mg Clonidinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,436 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 14,57 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,003 mg Benzalkoniumchlorid pro Tropfen entsprechend 0,10 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

Blass-gelbliche Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Okulare Hypertension sowie alle Formen des Glaukoms.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

2- bis 3-mal täglich 1 Tropfen.

Die Ersteinstellung erfolgt stets mit der niedrigsten Clonidin-Konzentration (1/16 %). Die höhere Konzentration (1/8 %) ist nur bei gegebener therapeutischer Erfordernis anzuwenden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

4.3 Gegenanzeigen

- Bradykardie,
- Hypotonie,
- Gefäßsklerose,
- Sinusknotensyndrom,
- AV-Block II. und III. Grades,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clonidinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Ansetzen von Clonidin sind Hypotonien und bei Absetzen von Clonidin sind krisenartige Blutdrucksteigerungen beobachtet worden. Auch bei lokaler Therapie ist ein Rebound-Phänomen möglich. Deshalb sollte der Blutdruck bei Therapiebeginn, Dosiserhöhung und Therapieende besonders sorgfältig kontrolliert werden.

Clonid[®]-Ophtal[®] 1/16 % darf nicht peroral eingenommen werden.

Clonid-Ophtal 1/16 % enthält Benzalkoniumchlorid:

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und

kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von β -Blockern kann es vermehrt zu Bradykardien und Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block) kommen.

Auch bei Einnahme von Herzglykosiden in Kombination mit hohen Dosen Clonidin können vermehrt Bradykardien und AV-Dissoziationen auftreten.

Die Wirkung anderer bluthochdrucksenkender Arzneimittel (Hydralazin, Dihydralazin, Nifedipin, Diuretika, Captopril, Guanethidin) wird durch Kombination mit Clonidin verstärkt.

Daher kann bei Hypertonikern (Patienten mit erhöhtem Blutdruck) eine Dosisreduktion gleichzeitig verordneter blutdrucksenkender Medikamente notwendig sein.

Trizyklische Antidepressiva können zur Abschwächung bzw. Aufhebung der Clonidinbedingten Blutdrucksenkung führen.

Arzneimittel mit Wirkung auf das Zentralnervensystem sowie Alkohol verstärken die sedierende Clonidin-Wirkung.

Die gleichzeitige Anwendung pharmakologisch ähnlich wirkender Stoffe wie Alpha-Methyldopa, Guanfacin, Guanabenz oder Reserpin ist nicht sinnvoll.

Falls zusätzlich andere Augentropfen/Augensalben angewendet werden, sollte zwischen diesen Anwendungen ein zeitlicher Abstand von ca. 15 Minuten eingehalten werden.

Augensalben sollten stets als Letztes angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Clonid[®]-Ophtal[®] 1/16 % insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Clonidin nach oraler Gabe keine teratogenen Effekte. Es waren jedoch Embryotoxizität und Effekte auf die Nachkommen zu beobachten (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Clonid[®]-Ophtal[®] 1/16 % sollte daher in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Da Clonidin in die Muttermilch übergeht, sollte Clonid[®]-Ophtal[®] 1/16 % in der Stillzeit nicht angewendet werden. Ist eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich, ist abzustillen.

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

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehend verschwommenes Sehen oder

andere Seheinschränkungen die Fähigkeit, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Falls es unmittelbar nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde 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).

Siehe Tabelle auf Seite 2

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Träger von Kontaktlinsen sollten die häufig zu beobachtende Verminderung des Tränenfilms beachten.

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
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungSymptome

Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen kardiovaskuläre und zentralnervöse Symptome: Kopfschmerzen, Unruhe, Nervosität, Zittern, Übelkeit und Erbrechen, Hautblässe, Miosis (Lichtreflexe vorhanden), Mundtrockenheit, Sedation bis Somnolenz, Hypotonie, orthostatische Beschwerden, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen), abgeschwächte oder fehlende Reflexe, Hypothermie.

Selten nach hohen Dosen auch Blutdruckanstiege. In schweren Fällen Atemdepression mit kurzen Apnoe-Phasen, Koma.

Therapiemaßnahmen

Neben allgemeinen Maßnahmen (primäre Giftentfernung, z. B. Erbrechen auslösen, Magenspülung) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden: ggf. künstliche Beatmung, externer Schritt-

Häufigkeit \ Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (dosisabhängig und meist nur vorübergehend bei Therapiebeginn)	Kopfschmerzen	Parästhesien
Augenerkrankungen	Augenbrennen	Sehstörungen, Bindehauthyperämie, Fremdkörpergefühl	
Herzerkrankungen			Bradykardie (nur bei hoher Dosierung)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Übelkeit	Obstipation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit		
Untersuchungen	Blutdruckabfall (dosisabhängig und meist nur vorübergehend bei Therapiebeginn)		

macher, i.v.-Gabe von Sympathomimetika und/oder Plasmaexpander. Bei Bradykardie subkutan oder i.v.-Gabe von Atropin unter EKG-Kontrolle.

Antidot:

Der Nutzen der α -Blocker (Tolazolin, Phentolamin) als spezifisches Antidot ist umstritten, ein Schaden ist jedoch nicht zu erwarten.

Tolazolin:

Als Antidot empfiehlt sich Tolazolin (Bezug z. B. über eine internationale Apotheke): 10 mg Tolazolin i.v. oder 50 mg oral heben die Wirkung von etwa 0,6 mg Clonidinhydrochlorid auf; je nach Wirkung ist eine wiederholte Gabe möglich. Bei Kindern 5–10 mg Tolazolin oral alle 15 Minuten je nach klinischem Befund.

Hämodialyse ist möglich, in ihrer Effektivität jedoch eingeschränkt, da Clonidin nur in begrenztem Umfang dialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel, Ophthalmikum

ATC-Code: S01EA04

Clonidin ist ein Imidazolderivat, welches im ZNS vorwiegend die postsynaptischen α_2 -adrenergen Rezeptoren stimuliert. Die Affinität zu α_2 -Rezeptoren ist 10fach stärker ausgeprägt als zu α_1 -Rezeptoren und bestimmt somit den Wirkungsscharakter. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikus-Aktivität bei gleichzeitiger Steigerung des Vagotonus. Beides führt zuerst durch Senkung der Herzfrequenz zu einer Reduzierung des Herzzeitvolumens, später zu einer Herabsetzung des peripheren Widerstandes. Die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidin wird durch eine Verminderung der Reninfreisetzung un-

terstützt. Zusätzlich ist die Noradrenalinausschüttung durch seine präsynaptische Wirkung auf α_2 -Rezeptoren herabgesetzt.

Da Clonidin aufgrund der hohen Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke passiert, ist auch nach lokaler Gabe von Clonidin von einer zentralen Wirkung auszugehen.

Bei lokaler Anwendung am Auge senkt Clonidinhydrochlorid den intraokularen Druck in hypertonen wie auch in normotonen Augen. Bei einseitigem Eintropfen ist ein schwächer ausgeprägtes, paralleles Absinken des Druckes im unbehandelten Auge feststellbar. Dieser Effekt ist bei den höheren Clonidin-Konzentrationen stärker ausgeprägt, bei 1/8 % bzw. 1/16 % jedoch kaum zu beobachten.

Pupillenweite und -motorik werden durch Clonidin-Augentropfen normalerweise nicht beeinflusst. Ebenso kommt es zu keiner Akkommodationsstörung. Die Senkung des Augeninnendrucks beruht in erster Linie auf einer Verbesserung des Kammerwasserabflusses. Durch selektive Kontraktion von Muskelfasern im meridionalen Teil des Ziliarmuskels wird das Trabekelwerk entfaltet, so dass sich der Schlemmsche Kanal öffnet und das Kammerwasser besser abfließt. Zusätzlich kann durch Clonidin auch die Kammerwasserproduktion leicht gedrosselt werden.

Eine Senkung des Augeninnendrucks tritt 15–30 Minuten nach Eintropfen von Clonidin-Augentropfen ein, ist nach ca. 2 Stunden voll ausgeprägt und hält 8–12 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Clonidin wird oral gut resorbiert (orale Bioverfügbarkeit 75–100 %). Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1–2 Stunden (Tabl.) bzw. 4–6 Stunden (Retardtabl.) erreicht. Clonidin verteilt sich rasch im Ge-

webe und passiert auf Grund hoher Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke. Das Verteilungsvolumen nach oraler Gabe von 0,3 mg Clonidin beträgt 3,2–5,6 l/kg KG.

Die Eliminationshalbwertszeit unterliegt erheblichen interindividuellen Schwankungen; sie beträgt 8–15 Stunden und kann in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung bis zu 30 Stunden betragen.

Die Plasmaproteinbindung wurde in vitro zu 30–40 % gemessen. Ca. 70 % des oral verabreichten Clonidins werden beim Menschen innerhalb von 96 Stunden renal ausgeschieden, davon 60 % der Dosis unmetabolisiert. Ein geringer Teil wird in der Leber metabolisiert, der Hauptmetabolit p-Hydroxy-Clonidin ist pharmakologisch inaktiv und macht 7–10 % der ausgeschiedenen Menge aus. Der fäkale Anteil der Ausscheidung beträgt ca. 20 % der Gesamtmenge.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute orale Toxizität (LD_{50}) beträgt bei Nagern zwischen 71 und 300 mg/kg, beim Hund 30–100 mg/kg. Beim Rhesusaffen betrug die minimale letale Dosis 150 mg/kg.

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Affe bis 0,1 bzw. 1,5 mg/kg KG/Tag haben keine Hinweise auf toxische Effekte ergeben. Beim Hund kam es zur Erhöhung der SGOT- und SGPT-Aktivität (0,3 mg/kg KG/oral) und der alkalischen Phosphatase (0,5 mg/kg KG/i.v., 3 mg/kg KG/oral), in Einzelfällen wurden Leberzellnekrosen oder -narben gefunden. Die höhere Empfindlichkeit des Hundes ist auf dessen Fähigkeit, Clonidin praktisch völlig abzubauen, zurückzuführen. Der Mensch metabolisiert Clonidin in geringerem Umfang.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Clonidin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Ein in-vitro-Test (Ames-Test) und ein in-vivo-Test (Mikrokerntest) verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

Auswirkungen auf die Fertilität von Elterntieren und Nachkommen wurden nicht festgestellt. Bei Untersuchungen an mehreren Tierspezies haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen von Clonidin ergeben. Embryotoxische Wirkungen sind bei Ratten und Kaninchen nach oraler Gabe von 150 bzw. 90 μ g/kg KG/Tag beschrieben. Die postnatale Entwicklung der Nachkommen war bei Ratten bei einer Dosis von 150 μ g/kg KG/Tag (oral) verzögert. Bei Gabe von Clonidin an neugeborenen Ratten zeigten später die adulten Tiere dauerhafte Veränderungen an Neurotransmitter-Rezeptoren.

Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit ergibt sich aus den unter Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen. Häufig können ein Augenbrennen sowie eine Verminderung des Tränen-

films auftreten. Gelegentlich kommt es zu Sehstörungen, Bindehauthyperämie und Fremdkörpergefühl. Selten werden auch allergische Reaktionen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid; Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat; Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.); Hypromellose; Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Studien durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre. *Clonid[®]-Ophtal[®] 1/16 %* soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Die Augentropfen sind nach Anbruch nur 6 Wochen verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Halbdurchsichtige Polyethylenflasche mit Tropfeinsatz (weiß) und Schraubverschluss (weiß).

Packung mit 10 ml Augentropfen und Packung mit 3 × 10 ml Augentropfen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen. Arzneimittel sollen niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken) entsorgt werden. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Gerhard Mann
chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

Im Mitvertrieb

Dr. Robert Winzer Pharma GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlin
E-Mail: winzer@bausch.com

8. Zulassungsnummer

6011506.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
15.03.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.03.2005

10. Stand der Information

09.2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

DR. WINZER

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt