Immedica pharma

EMADINE® 0,5 mg/ml Augentropfen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMADINE® 0,5 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 0,5 mg Emedastin (als Difumarat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzalkoniumchlorid 0,1 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung einer saisonalen allergischen Konjunktivitis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Klinische Prüfungen zu EMADINE über einen Behandlungszeitraum von mehr als sechs Wochen liegen nicht vor.

Dosierung

Einen Tropfen EMADINE zweimal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen eintropfen.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens zehn Minuten auseinander liegen. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

Ältere Patienten
Da keine klinischen Studien an älteren Patienten über 65 Jahren durchgeführt wurden, wird die Anwendung von EMADINE bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche
In der Pädiatrie (Kinder ab drei Jahren) kann EMADINE in derselben Dosierung wie bei Erwachsenen angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion
Da EMADINE bei diesen Patientengruppen nicht untersucht wurde, ist die Anwendung bei diesen Patienten nicht zu empfehlen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden, muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Augenlider und die umgebenden Augenpartien oder sonstige Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche berührt werden.
Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Okuläre Hornhautinfiltrate
Im Zusammenhang mit der Anwendung von EMADINE wurden okuläre Hornhautinfiltrate beobachtet. Treten Hornhautinfiltrate auf, sollte das Präparat abgesetzt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Sonstige Bestandteile
Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, das in Ophthalmika häufig als Konservierungsmittel eingesetzt wird, eine Keratopathia punctata und/oder toxische ulzerierende Keratopathie auslösen kann. Da EMADINE Benzalkoniumchlorid enthält, sollten die Patienten bei häufigem oder längerem Gebrauch sorgfältig kontrolliert werden.

Außerdem kann Benzalkoniumchlorid Irritationen am Auge hervorrufen und ist dafür bekannt, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von EMADINE zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zum Gebrauch von Emedastin in der Schwangerschaft liegen keine adäquaten Daten vor. Tierstudien weisen auf reproduktionstoxische Effekte hin (siehe unter 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. EMADINE kann unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2 trotzdem während der Schwangerschaft verwendet werden, da Emedastin keine Wirkung auf adrenerge, dopaminerge oder serotoninerge Rezeptoren aufweist.

Stillzeit
Nach oraler Verabreichung an Ratten wurde Emedastin in der Milch nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz nach topischer Anwendung beim Menschen in einem Umfang systemisch resorbiert wird, der zu nachweisbaren Konzentrationen in der Muttermilch führen könnte. EMADINE darf während der Stillzeit nur mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität
Tierstudien zeigten keinen Hinweis auf Fertilitätsstörungen (siehe Abschnitt 5.3). Daten zur Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen sind nicht vorhanden.

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

EMADINE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Augentropfen kann es unmittelbar nach Eintropfen von EMADINE vorübergehend zu Verschwommensehen und anderen Sehstörungen kommen. Patienten dürfen nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In 13 klinischen Studien mit 696 Patienten wurde EMADINE bis zu 42 Tage lang ein- bis viermal täglich in beide Augen getropft. In den klinischen Untersuchungen traten bei ungefähr 7 % der Patienten mit dem Gebrauch von EMADINE verbundene Nebenwirkungen auf. Jedoch brachen nur 1 % der Patienten aufgrund dieser Nebenwirkungen ihre Therapie ab. In den klinischen Studien wurden keine ernsthaften okulären oder systemischen Nebenwirkungen berichtet. Die häufigsten medikamentös bedingten Nebenwirkungen waren Augenschmerzen und Augenjucken, die bei 1 % bis 2 % der Patienten auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Sie sind nach Systemorganklassen geordnet und folgendermaßen klassifiziert: 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) oder unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, Sinuskopfschmerzen, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Häufig	Augenschmerzen, Augenjucken, Bindehauthyperämie
	Gelegentlich	Hornhautinfiltrate, Hornhautfärbung, Sehen verschwommen, Augenreizung, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, Tränensekretion verstärkt, Asthenopie, okuläre Hyperämie
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Tachykardie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag

EMADINE® 0,5 mg/ml Augentropfen

Immedica pharma

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

Eine okuläre Überdosierung dieses Arzneimittels dürfte keine spezifischen Reaktionen zur Folge haben. Es liegen keine Daten zur Überdosierung durch versehentliche oder bewusste Einnahme des Präparates beim Menschen vor. Im Falle einer versehentlichen Einnahme des Inhalts einer ganzen Flasche EMADINE können sedative Effekte auftreten. Da Emedastin eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken kann, sollen Patienten dann entsprechend überwacht und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: abschwellende Mittel und Antiallergika, andere Antiallergika

ATC-Code: **S01G X06**

Emedastin ist ein hochwirksamer, selektiver, topisch wirksamer H_1-Antagonist (K_i = 1,3 nM). *In-vitro*-Untersuchungen zur Histaminrezeptorenaffinität von Emedastin (H_1, H_2, H_3) belegen eine 10.000-mal höhere Selektivität der Substanz für den H_1-Rezeptor, K_i'-s = 1,3 nM, 49.064 nM bzw. 12.430 nM. *In vivo* führt die topische Anwendung von Emedastin am Auge zu einer konzentrationsabhängigen Hemmung der durch Histamin stimulierten Permeabilität der Bindehautgefäße. In entsprechenden Studien ließ sich keine Wirkung von Emedastin auf adrenerge, dopaminerge oder serotoninerge Rezeptoren nachweisen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Wie andere topisch verabreichte Wirkstoffe von Arzneimitteln wird auch Emedastin systemisch resorbiert. In einer Studie an zehn gesunden Probanden, bei denen EMADINE 0,05 % Augentropfen 15 Tage lang zweimal täglich beidseitig angewendet wurde, lagen die Plasmakonzentrationen der Ausgangssubstanz im Allgemeinen unter der Quantifizierungsgrenze der Gehaltsbestimmung (0,3 ng/ml). Proben, in denen Emedastin quantifizierbar war, lieferten Werte im Bereich zwischen 0,30 und 0,49 ng/ml.

Die orale Bioverfügbarkeit von Emedastin beträgt beim Menschen etwa 50 %, wobei maximale Plasmakonzentrationen innerhalb ein bis zwei Stunden nach der Einnahme erreicht werden.

Biotransformation
Emedastin wird in erster Linie in der Leber metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit von topisch verabreichtem Emedastin beträgt zehn Stunden. Etwa 44 % der oralen Dosis werden im Verlauf von 24 Stunden im Urin wiedergefunden, wobei nur 3,6 % als Ausgangswirkstoff ausgeschieden werden. Die beiden Hauptmetaboliten, 5-und 6-Hydroxyemedastin, werden sowohl in freier wie in konjugierter Form mit dem Urin ausgeschieden. Darüber hinaus werden die 5'-oxo-Analoga von 5-und 6-Hydroxyemedastin und des N-Oxids in geringerem Umfang als weitere Metaboliten gebildet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie an verschiedenen Spezies und bei unterschiedlicher Anwendungsart nachgewiesen wurde, zeigt Emedastin-Difumarat nur geringe akute Toxizität. Bei topischen Langzeitstudien am Kaninchenauge wurden keine klinisch relevanten lokalen oder systemischen Reaktionen beobachtet.

Mononukleäre Zellinfiltrate in den Hornhautlimbus wurden bei 1 von 4 männlichen Affen beobachtet, die mit einer Konzentration von 0,5 mg/ml behandelt worden waren und bei 4 von 4 männlichen sowie 1 von 4 weiblichen Affen, die eine 1,0 mg/ml Lösung erhalten hatten. Mononukleäre Zellinfiltrate in der Sklera wurden bei 1 von 4 männlichen und 1 von 4 weiblichen Affen nachgewiesen, die mit 0,5 mg/ml behandelt worden waren und ließen sich bei 2 von 4 männlichen sowie 1 von 4 weiblichen Tieren erkennen, denen die 1,0 mg/ml Lösung appliziert worden war. Die mittleren Höchstkonzentrationen im Plasma lagen bei 1 ng/ml für die Dosierung mit 0,5 mg/ml und bei 2 ng/ml für das 1,0 mg/ml Präparat.

Wie gezeigt wurde, erhöht Emedastin das QT-Intervall bei Hunden; die NOEL (no observed effect level) entsprach Konzentrationen, die 23-mal höher lagen als die Werte, die bei Patienten ermittelt wurden (7 ng/ml gegenüber 0,3 ng/ml als der Nachweisgrenze für Emedastin).

Studien an Mäusen und Ratten erbrachten keinen Hinweis auf eine Karzinogenität von Emedastin-Difumarat. In einer Standard-Versuchsreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Genotoxizität erwies sich Emedastin-Difumarat als nicht genotoxisch.

In einer teratologischen Studie an Ratten wurden nach Gabe der höchsten geprüften Dosis (140 mg/kg/Tag) fetotoxische, jedoch keine teratogenen Effekte beobachtet; bei niedrigerer Dosierung (40 mg/kg/Tag), die weit über der empfohlenen therapeutischen Dosierung liegt, ließen sich keinerlei Veränderungen nachweisen. In einer reproduktionstoxikologischen Studie an Kaninchen waren keinerlei toxische Anzeichen zu beobachten.

Ratten, denen orale Dosen von bis zu 30 mg/kg/Tag Emedastin-Difumarat verabreicht worden waren, zeigten keine Anzeichen einer Fertilitätsstörung oder einer verringerten Reproduktionsfähigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid 0,1 mg/ml
Trometamol
Natriumchlorid
Hypromellose
Salzsäure/Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

EMADINE darf nach dem erstmaligen Öffnen nicht länger als 4 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer LDPE-Flasche mit LDPE-Tropfspitze und einem manipulationssicheren PE-Schraubverschluss.
Packungsgröße: 1 × 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/98/095/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Januar 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

004634-59065-101