

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BimatoTim®-Vision 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost und 5 mg Timolol als 6,8 mg Timololmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält etwa 1,3 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid pro Tropfen, entsprechend 0,05 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,024 mg Phosphate pro Tropfen, entsprechend 0,95 mg/ml. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Farblose bis leicht gelbliche Lösung.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 6,5–7,8, die Osmolalität 260–320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nur unzureichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Es wird empfohlen, einmal täglich entweder morgens oder abends einen Tropfen BimatoTim-Vision in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung soll jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten von Bimatoprost/Timolol weisen darauf hin, dass die abendliche Anwendung eine höhere augeninnendrucksenkende Wirkung als die morgendliche Anwendung hat. Bei der Überlegung, ob die Anwendung morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue (Compliance) zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Wird eine Anwendung vergessen, ist die Therapie mit der nächsten planmäßigen Dosis fortzusetzen. Pro Auge darf nicht mehr als ein Tropfen pro Tag eingetropf werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Bimatoprost/Timolol wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht und darf daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimatoprost/Timolol bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet, müssen die Anwendungen der einzelnen Arzneimittel mindestens fünf Minuten auseinanderliegen.

Bei Anwendung eines nasolakrimalen Verschlusses oder Schließen der Augenlider für zwei Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Reduzierung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer höheren lokalen Wirksamkeit führen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird; manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel können auch die Wirkstoffe (Bimatoprost/Timolol) von BimatoTim-Vision systemisch resorbiert werden. Eine vermehrte systemische Resorption der Einzelwirkstoffe wurde nicht beobachtet. Aufgrund der betaadrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemisch eingesetzten Betablockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach der topischen ophthalmischen Anwendung ist niedriger als bei einer systemischen Anwendung.

Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie muss die Behandlung mit Betablockern kritisch überprüft und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Leitungszeit dürfen Betablocker bei Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Gefäßkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Die Atemwege betreffende Nebenwirkungen, einschließlich Tod durch Bronchospasmus bei Asthmapatienten, wurden nach der An-

wendung einiger ophthalmischer Betablocker berichtet.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist BimatoTim-Vision mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Endokrine Erkrankungen

Betablocker dürfen bei Patienten mit Neigung zu spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Anzeichen und Symptome eines akuten Blutzuckerabfalls maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreose maskieren.

Hornhauterkrankungen

Ophthalmologische Betablocker können zu Augentrockenheit führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Patienten, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten, durch die Gabe von Timolol verstärkt werden. Die Reaktion dieser Patienten muss sorgfältig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Unter einer Behandlung mit Betablockern reagieren Atopiker und Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Vorgeschichte möglicherweise stärker auf wiederholte Kontakte mit solchen Allergenen, während sie möglicherweise nicht bzw. nur unzureichend auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen üblicherweise eingesetzte Dosierung von Adrenalin ansprechen.

Aderhautablösung

Bei der Behandlung mit Substanzen, die die Kammerwassersekretion hemmen (z. B. Timolol, Acetazolamid), wurde nach filtrierenden Verfahren über Aderhautablösung berichtet.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemische Wirkung von Beta-Agonisten, z. B. Adrenalin, blockieren. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

Leber

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase- (ALT), Aspartataminotransferase- (AST) und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatte Bimatoprost über 24 Monate keine Nebenwirkungen auf die Leberfunktion. Bei der Anwendung von Timolol am Auge sind Nebenwirkungen auf die Leberfunktion nicht bekannt.

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Prostaglandinanaloga-assoziierten Periorbitopathie (PAP) und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost und Bimatoprost/Timolol beobachtet wurden. Einige

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen oder Symptome von allergischer Dermatitis, Angioödem, Augenallergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Geschmacksstörung, Schwindel
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	Häufig	Keratitis punctata, Hornhauterosion, Augenbrennen, Bindehautreizung, Augenjucken, Augenstechen, Fremdkörpergefühl, trockenes Auge, Erythem des Augenlids, Augenschmerzen, Lichtscheu, Augensekret, Sehstörungen, Juckreiz am Augenlid, Verschlechterung der Sehschärfe, Blepharitis, Augenlidödem, Augenreizung, Tränensekretion verstärkt, Wimpernwachstum
	Gelegentlich	Iritis, Bindehautödem, Lidschmerzen, anomale Sinnesempfindung des Auges, Asthenopie, Trichiasis, verstärkte Irispigmentierung, Retraktion des Augenlids, Verfärbung der Wimpern (Dunkelverfärbung)
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem, Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen, Augenbeschwerden
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinitis
	Gelegentlich	Dyspnoe
	Nicht bekannt	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung), Asthma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Lidpigmentierung, Hirsutismus, Hauthyperpigmentierung (periokulär)
	Nicht bekannt	Alopezie, Hautverfärbung (periokulär)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Ermüdung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bimatoprost

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich BimatoTim-Vision können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfalte, Ptosis, Enophthalmus, Retraktion des Augenlids, Rückbildung von Dermatochalasis und Sichtbarkeit der Sklera oberhalb des Unterlids führen können. Die Veränderungen sind in der Regel leicht, können bereits einen Monat nach Beginn der Behandlung mit BimatoTim-Vision auftreten und können möglicherweise das Blickfeld einschränken, selbst wenn der Patient selbst dies nicht bemerkt. PAP wird auch mit periokulärer Hauthyperpigmentierung oder -verfärbung und Hypertrichose in Zusammenhang gebracht. Alle Veränderungen wurden jedoch als teilweise oder vollständig reversibel berichtet, sobald die Behandlung abgesetzt oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Hyperpigmentierung der Iris

Eine verstärkte Irispigmentierung ist wahrscheinlich bleibend. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melanin Gehalt in den Melanozyten und nicht durch Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeitwirkungen einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar. Typischerweise

erstreckt sich die braune Pigmentierung im Pupillenbereich konzentrisch in Richtung des Irisrandes und die gesamte Iris oder Teile davon werden bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentierung der Iris nach Anwendung von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 0,5 %. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 1,5 % (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 1) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

Timolol

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird BimatoTim-Vision in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern verursachen. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach der Anwendung am Auge ist niedriger als bei einer systemischen Anwendung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die für einen der beiden Wirkstoffe (Bimatoprost oder Timolol) beobachtet wurden und möglicherweise auch mit Bimatoprost/Timolol auftreten können, sind nachfolgend in Tabelle 2 aufgeführt:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Berichtete Nebenwirkungen von phosphathaltigen Augentropfen

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.

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 topische Überdosierung mit Bimatoprost/Timolol ist nicht zu erwarten oder mit Toxizität in Verbindung zu bringen.

Bimatoprost

Falls BimatoTim-Vision versehentlich eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: Bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Ratten und Mäusen hatten Bimatoprost-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis, ausgedrückt in mg/m², ist um das mindestens 70-Fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme eines Flascheninhaltes BimatoTim-Vision durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

Timolol

Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung umfassen: Bradykardie, Blut-

Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie ¹
Psychiatrische Erkrankungen	Depression ¹ , Gedächtnisverlust ¹ , Halluzination ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope ¹ , Apoplexie ¹ , Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis ¹ , Parästhesien ¹ , zerebrale Ischämie ¹
Augenerkrankungen	Verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut ¹ , Doppelbilder ¹ , Ptosis ¹ , Aderhautablösung nach Filtrationschirurgie (siehe Abschnitt 4.4) ¹ , Keratitis ¹ , Blepharospasmus ² , Netzhautblutung ² , Uveitis ²
Herzerkrankungen	Atrioventrikulärer Block ¹ , Herzstillstand ¹ , Herzrhythmusstörungen ¹ , Herzinsuffizienz ¹ , dekompensierte Herzinsuffizienz ¹ , Brustschmerzen ¹ , Palpitationen ¹ , Ödem ¹
Gefäßerkrankungen	Blutdruckabfall ¹ , Raynaud-Phänomen ¹ , kalte Hände und Füße ¹
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma-Exazerbation ² , COPD-Exazerbation ² , Husten ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ^{1,2} , Durchfall ¹ , Dyspepsie ¹ , Mundtrockenheit ¹ , Abdominalschmerzen ¹ , Erbrechen ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Psoriasisartiger Ausschlag ¹ oder Verschlimmerung der Psoriasis ¹ , Hautausschlag ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie ¹
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion ¹ , verminderte Libido ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie ^{1,2}
Untersuchungen	Anormale Leberfunktionstests ²

¹ Nebenwirkungen, die bei Timolol beobachtet wurden

² Nebenwirkungen, die bei Bimatoprost beobachtet wurden

druckabfall, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit und Herzstillstand. In einer Studie an Patienten mit Niereninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

Im Falle einer Überdosierung sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika – Beta-Adrenozeptorantagonisten
ATC-Code: S01ED51.

Wirkmechanismus

BimatoTim-Vision enthält zwei Wirkstoffe, Bimatoprost und Timolol. Diese beiden Komponenten senken einen erhöhten Augeninnendruck über komplementäre Wirkmechanismen, wobei die kombinierte Wirkung eine im Vergleich zu einer allein angewendeten Komponente stärkere Senkung des Augeninnendrucks bewirkt. BimatoTim-Vision zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostaglandin, das zwar eine

strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, so genannten Prostaglandinen, nach. Die Struktur des Prostaglandinrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert. Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger β₁- und β₂-Rezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung, ohne direkte myokarddepressorische Wirkung und ohne lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften. Timolol senkt den Augeninnendruck durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion. Der genaue Wirkmechanismus ist zwar nicht eindeutig geklärt, doch ist eine Hemmung der gesteigerten cAMP-Synthese infolge endogener β-adrenerger Stimulation wahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit

Die augeninnendrucksenkende Wirkung von BimatoTim-Vision ist der Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Bimatoprost (einmal

täglich) und Timolol (zweimal täglich) nicht unterlegen.

Vorhandene Literaturdaten von Bimatoprost/Timolol weisen darauf hin, dass die abendliche Anwendung eine höhere augeninnendrucksenkende Wirkung als die morgendliche Anwendung hat. Bei der Überlegung, ob die Anwendung morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue (Compliance) zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimatoprost/Timolol bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bimatoprost/Timolol Kombinationsarzneimittel

Die Bimatoprost- und Timolol-Plasmakonzentrationen wurden in einer Crossover-Studie bestimmt, in der die monotherapeutische Anwendung der beiden Komponenten bei gesunden Probanden mit der Bimatoprost/Timolol-Behandlung verglichen wurde. Dabei war die systemische Resorption der beiden Einzelkomponenten minimal und wurde durch die gemeinsame Applikation in einer einzigen Formulierung nicht beeinflusst.

In zwei 12-Monatsstudien wurde die systemische Resorption bestimmt. Dabei fand sich für keine der beiden Einzelkomponenten eine Wirkstoffkumulation.

Bimatoprost

Bimatoprost penetriert in vitro gut durch die menschliche Cornea und Sklera. Bei der Anwendung am Auge ist die systemische Belastung durch Bimatoprost sehr gering, wobei eine Wirkstoffkumulation ausbleibt. Nach einmal täglicher Gabe von je einem Tropfen 0,03 % Bimatoprost in beide Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Anwendung die Plasmaspitzenpiegel erreicht. Innerhalb von 1,5 Stunden nach der Anwendung sank die Konzentration im Blut unter die Nachweisgrenze (0,025 ng/ml). Die Durchschnittswerte von C_{max} und AUC_{0–24 h} waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng•h/ml). Dies lässt darauf schließen, dass sich in der ersten Woche der Anwendung am Auge ein Fließgleichgewicht eingestellt hatte.

Die Verteilung von Bimatoprost in die Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Steady state 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei ca. 88 %.

Nach der Anwendung am Auge wird im zirkulierenden Blut vor allem unverändertes Bimatoprost gefunden. Die Metabolisierung von Bimatoprost erfolgt danach durch Oxidation, N-Deethylierung und Glukuronidierung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten.

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. Bei gesunden Probanden wurden bis zu 67 % einer intravenös angewendeten Dosis über den Urin und 25 % der Dosis über die Fäzes ausgeschieden. Die nach intra-

venöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamtclearance aus dem Blut lag bei 1,5 l/h/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation lag die mittlere $AUC_{0-24\text{ h}}$ bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit 0,0634 ng•h/ml signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng•h/ml). Dieser Befund ist jedoch klinisch nicht relevant, weil bei Älteren ebenso wie bei Jüngeren die systemische Exposition nach Anwendung am Auge sehr gering war. Es fanden sich keine Anzeichen einer Akkumulation von Bimatoprost im Blut, und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten gleich.

Timolol

Nach Anwendung von 0,5-prozentigen Augentropfen am Auge von Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen, betrug eine Stunde nach der Anwendung die Timolol-Spitzenkonzentration im Kammerwasser 898 ng/ml. Ein Teil der Dosis wird systemisch resorbiert und dann umfangreich in der Leber metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit von Timolol beträgt ca. 4 bis 6 Stunden. Timolol wird in der Leber teilweise metabolisiert und als Timolol und dessen Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Timolol ist gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bimatoprost/Timolol Kombinationsarzneimittel

Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung von Bimatoprost/Timolol am Auge ergaben keine besonderen Gefahren für den Menschen. Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten ist gut belegt.

Bimatoprost

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien an Nagern führte eine systemische Exposition, die um das 33- bis 97-Fache über derjenigen lag, die nach Anwendung am Auge beim Menschen erreicht wird, speziesspezifisch zu Aborten.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen $\geq 0,03\%$ über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung sowie reversible dosisabhängige periokuläre Veränderungen beobachtet, die durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnet waren. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wurde. Es wurden keine Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet, und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Timolol

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer LDPE-Flaschen mit dunkelblauem HDPE-Schraubverschluss und weißem LDPE-Tropfeinsatz.
Jede Flasche hat ein Füllvolumen von 3 ml.
Originalpackung mit 1 und 3 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

OmniVision GmbH
Lindberghstr. 9
82178 Puchheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

97878.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09. November 2017

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt