



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bimatoprost/Timolol Micro Labs 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 (entsprechend 6,8 mg Timololmaleat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose Lösung.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension bei Erwachsenen, (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).

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 Bimatoprost/Timolol 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 eingetropt werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Bimatoprost/Timolol Einzeldosisbehältnis 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. und 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 von Bimatoprost/Timolol 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 Verabreichung. 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 verabreicht 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 Anwendung einiger ophthalmischer Betablocker berichtet.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Bimatoprost/Timolol Micro Labs mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle 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

Ophthalmische 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) oder der periokularen Haut und einer verstärkten braunen Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost/Timolol beobachtet wurden. Einige dieser Veränderungen können bleibend sein und ein eingeschränktes Blickfeld sowie – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben. (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten von Makulaödemen, einschließlich zystoider Makulaödeme, unter Bimatoprost/Timolol wurde berichtet. Bimatoprost/Timolol Micro Labs sollte daher bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Ruptur des hinteren Kapsels oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein Makulaödem (z. B. intraokuläre Operationen, retinale Venenverschlüsse, entzündliche Augenerkrankungen und diabetische Retinopathie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Bimatoprost/Timolol Micro Labs sollte bei Patienten mit akuten intraokulären Entzündungen (z. B. Uveitis) mit Vorsicht erfolgen, da sie die Entzündung verschlimmern kann.

Haut

In Bereichen, in denen Bimatoprost/Timolol Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die

Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, Bimatoprost/Timolol Micro Labs nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Dopinghinweise

Die Anwendung von Bimatoprost/Timolol Micro Labs kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Das in Bimatoprost/Timolol Micro Labs als Konservierungsmittel enthaltene Benzalkoniumchlorid kann zu Augenreizungen führen. Vor dem Eintropfen von Bimatoprost/Timolol Micro Labs müssen Kontaktlinsen daher herausgenommen und dürfen frühestens 15 Minuten nach der Anwendung der Tropfen wieder eingesetzt werden.

Benzalkoniumchlorid kann Verfärbungen weicher Kontaktlinsen verursachen. Ein Kontakt mit weichen Kontaktlinsen muss vermieden werden.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Sonstige Erkrankungen

Bimatoprost/Timolol wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, neovaskulärem, entzündlichem Winkelblockglaukom, angeborenem Glaukom oder Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass die häufigere Exposition des Auges gegenüber mehr als einer Bimatoprost-Dosis täglich die IOD- senkende Wirkung vermindern kann. Patienten, die Bimatoprost/Timolol Micro Labs in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit der festen Kombination Bimatoprost/Timolol durchgeführt.

Wird eine ophthalmische Betablocker-Lösung gleichzeitig mit oral verabreichten Calcium-Kanal-Blockern, Guanethidin, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Parasympathikomimetika, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron) und Digitalisglykosiden angewendet, kann es zu additiven Wirkungen mit der Gefahr eines Blutdruckabfalls und/oder einer ausgeprägten Bradykardie kommen.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verlangsamter Puls, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Gelegentlich wurde eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung der fixen Kombination von Bimatoprost/Timolol bei Schwangeren vor. Bimatoprost/Timolol Micro Labs darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Bimatoprost

Es liegen keine hinreichenden klinischen Daten von exponierten Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei hohen maternal-toxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Epidemiologische Studien haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben, aber bei oraler Gabe von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen gezeigt.

Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Blutdruckabfall, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung verabreicht wurden. Wenn Bimatoprost/Timolol Micro Labs bis zur Entbindung angewendet wird, ist das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig zu überwachen. Tierexperimentelle Studien mit Timolol haben bei Dosen, die signifikant über den in der klinischen Praxis zur Anwendung kommenden lagen, Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Timolol

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in die Muttermilch gelangen, um beim Säugling klinische Symptome einer Betablockade hervorrufen zu können. Informationen zur



Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Bimatoprost

Es ist nicht bekannt, ob Bimatoprost beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei säugenden Ratten wird Bimatoprost jedoch in die Milch sezerniert. Bimatoprost/Timolol Micro Labs soll in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von Bimatoprost/Timolol Micro Labs auf die menschliche Fertilität vor.

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

Bimatoprost/Timolol hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls es nach dem Eintropfen zu vorübergehend verschwommenem Sehen kommt, sollte wie auch bei anderen Augenarzneimitteln der Patient abwarten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Bimatoprost/Timolol Kombinationsarzneimittel

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien mit Bimatoprost/Timolol berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für die einzelnen Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol berichteten Nebenwirkungen. Es wurden keine neuen, für Bimatoprost/Timolol spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.

Die meisten Nebenwirkungen, die für Bimatoprost/Timolol berichtet wurden, betrafen die Augen und waren leichter Ausprägung. Keine Nebenwirkung war schwerwiegend. Basierend auf Daten einer klinischen Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen, in der Bimatoprost/Timolol einmal täglich verabreicht wurde, war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Bimatoprost/Timolol eine Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht ausgeprägt und vermutlich von nichtentzündlicher Art) bei ca. 21 % der Patienten und führte bei 1,4 % der Patienten zum Therapieabbruch.

Tabelle der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit allen Bimatoprost/Timolol-Formulierungen oder nach der Markteinführung berichtet wurden (wobei innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe die schwerwiegendsten Nebenwirkungen zuerst und die am wenigsten schwerwiegendsten zuletzt genannt werden).

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen wird anhand der folgenden Konvention definiert:

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)

Tabelle 1

System- organklasse	Häufig- keit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen oder Symptome von allergischer Dermatitis, Angioödem, Augenallergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit ² , Albträume ²
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Geschmacksstörung ² , Schwindel
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	Häufig	Keratitis punctata, Hornhauterosion ² , Augenbrennen ² , Bindehautreizung ¹ , Augenjucken, Augenstechen ² , Fremdkörpergefühl, trockenes Auge, Erythem des Augenlids, Augenschmerzen, Lichtscheu, Augensekret, Sehstörungen ²

		Juckreiz am Augenlid, Verschlechterung der Sehschärfe ² , Blepharitis ² , Augenlidödem, Augenreizung, Tränensekretion verstärkt, Wimpernwachstum
	Gelegentlich	Iritis ² , Bindehautödem ² , Lidschmerzen ² , anomale Sinnesempfindung des Auges ¹ , Asthenopie, Trichiasis ² , verstärkte Irispigmentierung ² , Augenlidptosis, Enophthalmus, Lagophthalmus und Augenlidretraktion ^{1&2} , Verfärbung von Wimpern (Dunkelverfärbung) ¹
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem ² , Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen ² , Augenbeschwerden
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie
	Häufig	Rhinitis ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe
	Nicht bekannt	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung) ² , Asthma
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Lidpigmentierung ² , Hirsutismus ² , Hauthyperpigmentierung (periokular).
	Nicht bekannt	Alopezie, Hautverfärbung (periokular)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Ermüdung

¹ Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der Bimatoprost/Timolol Einzeldosis-Formulierung beobachtet wurden.

² Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der Bimatoprost/Timolol Multidosen-Formulierung beobachtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Bimatoprost/Timolol Micro Labs können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfurchen, 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 Bimatoprost/Timolol Micro Labs 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 Melaningehalt in den Melanozyten und nicht durch eine 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 bräunlich. 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 2) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird Bimatoprost/Timolol Micro Labs in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern verursachen. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach der topischen ophthalmischen Verabreichung ist niedriger als bei einer systemischen Verabreichung. 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:

Tabelle 2

System- organklasse	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 der Haut und des Unterhautzellgewebes	Psoriasisartiger Ausschlag ¹ oder Verschlimmerung der Psoriasis ¹ , Hautausschlag ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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

Berichtete Nebenwirkungen von phosphathaltigen Augentropfen

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierung unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei einigen Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten 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 Bimatoprost/Timolol 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 toxischen Wirkungen. Diese Dosis, ausgedrückt in mg/m², ist um das mindestens 70-Fache höher als die Dosis, die bei versehentlichem Einnahme eines Flascheninhaltes Bimatoprost/Timolol Micro Labs durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

Timolol

Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung umfassen: Bradykardie, Blutdruckabfall, 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 – Betablocker
– ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Bimatoprost/Timolol Micro Labs 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 verabreichten Komponente stärkere Senkung des Augeninnendrucks bewirkt. Bimatoprost/Timolol Micro Labs zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostanoid, dass 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 Prostanoiden, nach. Die Struktur des Prostanoidrezeptors 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 sympathikomimetische 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 Bimatoprost/Timolol Micro Labs 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 Micro Labs bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bimatoprost/Timolol Arzneimittel

Die Bimatoprost- und Timolol-Plasmakonzentrationen wurden in einer Crossover-Studie bestimmt, in der die monotherapeutische Anwendung der beiden Komponenten bei gesunden Probanden mit Bimatoprost/Timolol 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 Wirkstoffakkumulation.

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 Wirkstoffakkumulation 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 Verabreichung 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 Fließgleichgewicht 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 verabreichten Dosis über den Urin und 25 % der Dosis über die Fäzes ausgeschieden. Die nach intravenöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut lag bei 1,5 l/h/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation von Bimatoprost 0,3 mg/ml lag die mittlere AUC_{0-24 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 Metabolite über die Niere ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Timolol ist gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bimatoprost/Timolol Arzneimittel

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

Bimatoprost

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential 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, okularer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen ≥ 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 Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid-Lösung
Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat
Natriumchlorid
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch nur 28 Tage verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 28 Tage bei 25°C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

Zu den Lagerbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Flasche aus weißem LDPE, mit weißem LDPE-Tropfeinsatz und verschlossen mit einer türkinen, manipulationssicheren HDPE-Schraubkappe. Jede Flasche hat ein Füllvolumen von 3 ml Lösung.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Faltschachtel mit 1 Flasche oder 3 Flaschen mit jeweils 3 ml Lösung.

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.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

7008992.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13. Mai 2024

10 STAND DER INFORMATION

02.07.2024

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig