

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bimatoprost/Timolol AL 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

1 Tropfen enthält ca. 8,34 Mikrogramm Bimatoprost und 0,19 mg Timololmaleat (entsprechend 0,14 mg Timolol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält 0,96 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis.

Klare und farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln (pH-Wert 6,80 – 7,80, Osmolalität 250 – 330 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 Bimatoprost/Timolol AL in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung soll jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten von Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) 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).

Das Einzeldosisbehältnis ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt; ein Behältnis reicht zur Behandlung beider Augen aus. Nicht verwendete Lösung ist sofort zu verwerfen. 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 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 unter

18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge bestimmt.

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 Bimatoprost/Timolol AL systemisch resorbiert werden. Eine vermehrte systemische Resorption der Einzelwirkstoffe wurde bei Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) nicht beobachtet. Aufgrund der beta-adrenergen 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 bei 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 Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Gefäßerkrankungen

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 AL 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.

Bimatoprost/Timolol AL 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

ALIUD PHARMA

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit eines verstärkten Wimpernwachstums sowie einer Hyperpigmentation der periorbitalen Haut informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost/Timolol Einzeldosis beobachtet wurden. Eine verstärkte braune Irispigmentierung wurde unter Behandlung mit Bimatoprost/Timolol (Multidosis-Formulierung) ebenfalls beobachtet. Die verstärkte Irispigmentierung wird wahrscheinlich bestehen bleiben und kann – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben. Die Irispigmentierung kann auch nach Absetzen von Bimatoprost/Timolol im Sinne einer bleibenden Veränderung fortbestehen. Nach 12-monatiger Behandlung mit Bimatoprost/Timolol (Multidosis-Formulierung) lag die Häufigkeit einer Irispigmentierung bei 0,29%. Nach 12-monatiger Therapie mit Augentropfen, die als Wirkstoff ausschließlich Bimatoprost enthielten, betrug die Häufigkeit 1,5% und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melanin Gehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeiteffekte einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Eine periorbitale Gewebepigmentierung wurde bei einigen Patienten als reversibel berichtet.

Das Auftreten von Makulaödem, einschließlich zystoider Makulaödeme, unter Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) wurde berichtet. Bimatoprost/Timolol AL sollte daher bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Ruptur des hinteren Kapselsacks oder 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 AL 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 AL nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

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 AL in Kombination mit anderen Prostaglandin-Analoga anwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

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

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 angewendeten Calcium-Kanal-Blockern, Guanethidin, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Parasympathomimetika, 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. verlangsamer 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 (Epinphrin) berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung der fixen Kombination von Bimatoprost/Timolol bei Schwangeren vor. Bimatoprost/Timolol AL 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 Einnahme 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 angewendet wurden. Wenn Bimatoprost/Timolol AL 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 AL soll in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von Bimatoprost/Timolol 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in der klinischen Studie mit Bimatoprost/Timolol Einzeldosis berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) oder für die einzelnen Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol berichteten Nebenwirkungen. Es wurden keine neuen, für Bimatoprost/Timolol Einzeldosis spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.

Die meisten Nebenwirkungen, die für Bimatoprost/Timolol Einzeldosis 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 Einzeldosis einmal täglich verabreicht wurde, war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Bimatoprost/Timolol Einzeldosis eine Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht ausgeprägt und vermutlich von nicht-entzündlicher Art) bei ca. 21% der Patienten und führte bei 1,4% der Patienten zum Therapieabbruch.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 auf Seite 3 enthält die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit sowohl Bimatoprost/Timolol Einzeldosis- als auch Mehrdosen-Formulierungen oder nach der Markteinführung berichtet wurden (wobei

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen oder Symptome von allergischer Dermatitis, Angio-ödem, Augenallergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit ² , Alpträume ²
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Geschmacksstörung ² , Schwindel
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut
	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 , periorbitale Veränderungen und Lidveränderungen im Zusammenhang mit periorbitaler Atrophie des Fettgewebes und Hautspannen mit resultierender Vertiefung der Augenlidfurche, Augenlidptosis, Enophthalmus, Lagophthalmus und Augenlidretraktion ^{1&2} , Verfärbung der Wimpern (Dunkelverfärbung) ¹
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem ² , Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen ² , Augenbeschwerden
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Rhinitis ²
	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 (periokulär)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	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 Mehrdosen-Formulierung beobachtet wurden

innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe die schwerwiegendsten Nebenwirkungen zuerst und die am wenigsten schwerwiegenden zuletzt genannt werden).

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

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100

Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird Bimatoprost/Timolol AL in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern verursa-

chen. 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 Einzeldosis- oder Mehrdosen-Formulierung auftreten können, sind nachfolgend in Tabelle 2 auf Seite 4 aufgeführt.

Berichtete Nebenwirkungen von phosphathaltigen Augentropfen

In sehr seltenen Fällen 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 Bimatoprost/Timolol AL versehentlich eingenommen wird, kann die folgende Information hilfreich sein: Bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Mäuse und Ratten hatten Bimatoprost-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keine toxischen Wirkungen; dies entspricht einer Äquivalentdosis beim Menschen von 8,1 bzw. 16,2 mg/kg. Diese Dosen sind mindestens um das 7,5-Fache höher als die Menge an Bimatoprost, die bei versehentlicher Einnahme des gesamten Inhalts einer Packung Bimatoprost/Timolol AL (90 Einzeldosisbehältnisse mit je 0,4 ml; 36 ml) durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht eingenommen werden würde [(36 ml × 0,3 mg/ml Bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/kg].

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.

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 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-Monotherapie beobachtet wurden² Nebenwirkungen, die bei Bimatoprost-Monotherapie beobachtet wurden

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Bimatoprost/Timolol AL 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. Bimatoprost/Timolol zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostaglandin. Es weist eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) auf, 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 Augeninnen-

drucks 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

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimatoprost/Timolol Einzeldosis mit der von Bimatoprost/Timolol Mehrdosen-Formulierung bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie verglichen. Bimatoprost/Timolol Einzeldosis war der Bimatoprost/Timolol Mehrdosen-Formulierung im Hinblick auf die augeninnendrucksenkende Wirkung nicht unterlegen: Die Obergrenze des 95%igen Konfidenzintervalls für den

Unterschied zwischen den Behandlungen lag zu jedem untersuchten Zeitpunkt (0, 2 und 8 Stunden) in Woche 12 (bei der Primäranalyse) innerhalb der vordefinierten Spanne von 1,5 mmHg sowie auch in den Wochen 2 und 6 für die mittlere Senkung des Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert (Augeninnendruck des schlechteren Auges bezieht sich auf das Auge mit dem höheren mittleren tageszyklischen Augeninnendruck zum Ausgangswert). Tatsächlich wurde für die Obergrenze des 95%igen Konfidenzintervalls ein Wert von 0,14 mmHg in Woche 12 nicht überschritten.

Bei beiden Behandlungsgruppen ergab sich gegenüber dem Ausgangswert eine statistisch und klinisch signifikante mittlere Senkung des Augeninnendrucks des schlechteren Auges zu allen im Verlauf der Studie untersuchten Zeitpunkten (p < 0,001). Die mittlere Änderung des Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert lag während des gesamten 12-wöchigen Studienzeitraums im Bereich von -9,16 bis -7,98 mmHg bei der Gruppe mit der Bimatoprost/Timolol Einzeldosis und im Bereich von -9,03 bis -7,72 mmHg bei der Gruppe mit Bimatoprost/Timolol Mehrdosen-Formulierung.

Bimatoprost/Timolol Einzeldosis erzielte – verglichen mit der Bimatoprost/Timolol Mehrdosen-Formulierung – zu allen untersuchten Zeitpunkten in Woche 2, 6 und 12 eine äquivalente Senkung des Augeninnendrucks unabhängig vom behandelten Auge (Durchschnitt beider Augen oder schlechteres Auge).

Wie sich aus Studien mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) ergab, ist die augeninnendrucksenkende Wirkung von Bimatoprost/Timolol bei gleichzeitiger Anwendung von Bimatoprost (einmal täglich) und Timolol (zweimal täglich) nicht unterlegen.

Vorhandene Literaturdaten von Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) 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 unter 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 Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) 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 mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) 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 (*Steady State*) 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 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 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 (Mehrdosen-Formulierung) 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

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E 339)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Salzsäure (E 507) oder Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Packung: 2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen des Beutels: 7 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Einzeldosisbehältnisse im Beutel und im Umkarton

aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses angewendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Einzeldosisbehältnisse in vorformbaren PET/Aluminium/PE-Beuteln zum Aufreißen mit jeweils 5 Einzeldosisbehältnissen.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,4 ml Lösung.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:
30 x 0,4 ml (6 Beutel mit jeweils 5 Einzeldosisbehältnissen)
90 x 0,4 ml (18 Beutel mit jeweils 5 Einzeldosisbehältnissen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

2205809.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

05. Mai 2022

10. Stand der Information

Januar 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin