

Anlage 4

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 2201719.00.00

---

## **Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben**

### **FACHINFORMATION**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ecbirio 0,3 mg + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

#### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost und 5 mg Timolol (als 6,83 mg Timololmaleat).  
Jede Flasche enthält 3 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Phosphate.  
Jeder ml Lösung enthält etwa 1,4 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen, Lösung

Farblose, klare Lösung.  
Der pH-Wert liegt bei 6,8 bis 7,6.  
Osmolalität: 270 bis 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 Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Menschen)

Die empfohlene Dosis ist ein Tropfen Ecbirio in das/die betroffene(n) Auge(n) einmal täglich, entweder morgens oder abends. Die Anwendung sollte jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten zu Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) weisen darauf hin, dass die abendliche Anwendung unter Umständen wirksamer in Bezug auf die Senkung des Augeninnendrucks ist als die morgendliche Anwendung. Bei der Überlegung, ob die Anwendung morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Compliance zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Wird eine Dosis vergessen, ist die Behandlung mit der nächsten planmäßigen Dosis fortzusetzen. Pro betroffenes Auge darf nicht mehr als ein Tropfen täglich eingetropfet werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Ecbirio wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht. Deshalb ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ecbirio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Durch die Anwendung eines nasolakrimalen Verschlusses oder durch Schließen der Augenlider für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Reduzierung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer höheren lokalen Wirksamkeit führen.

Wenn mehr als ein topisches ophthalmologisches Arzneimittel angewendet wird, sollen die einzelnen Arzneimittel in Abständen von mindestens 5 Minuten angewendet werden. Augensalben sollten als Letztes angewendet werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankung, einschließlich Bronchialasthma oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wie andere topisch angewendete ophthalmologische Arzneimittel können auch die Wirkstoffe (Bimatoprost/Timolol) von Ecbirio systemisch resorbiert werden. Eine Zunahme der systemischen Resorption der einzelnen Wirkstoffe wurde bei Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) nicht beobachtet. Aufgrund der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie sie bei systemisch

angewendeten Betablockern beobachtet wurden. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen ist nach topischer ophthalmologischer Anwendung niedriger als nach systemischer Anwendung. Hinweise zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

#### Herzerkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz), die eine blutdrucksenkende Behandlung mit Betablockern erhalten, müssen kritisch untersucht werden und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Erregungsleitungszeit dürfen Betablocker Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht gegeben werden.

#### Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen (d. h. schwere Formen der Raynaud-Krankheit bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.

#### Atemwegserkrankungen

Die Atemwege betreffende Reaktionen, einschließlich Tod durch Bronchospasmus bei Asthma-Patienten, wurden nach der Anwendung bei einigen ophthalmologischen Betablockern gemeldet.

Ecbirio ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht anzuwenden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko übersteigt.

#### Endokrine Erkrankungen

Arzneimittel, die eine beta-adrenerge Blockade bewirken, sind bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes mellitus nur mit Vorsicht anzuwenden, da sie die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch die Symptome einer 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 verstärkt werden, wenn Timolol bei Patienten angewendet wird, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Die Reaktion dieser Patienten muss sorgfältig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anaphylaktische Reaktionen

Während der Einnahme von Betablockern können Patienten mit anamnestisch bekannter Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Anamnese möglicherweise stärker auf eine wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und möglicherweise nicht auf die zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen üblicherweise angewendete Dosis Adrenalin ansprechen.

#### Aderhautablösung

Bei der Behandlung mit Arzneimitteln, welche die Kammerwassersekretion unterdrücken (wie z. B. Timolol, Acetazolamid), wurde nach filtrierenden Verfahren über Aderhautablösung berichtet.

### Chirurgische Anästhesie

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

### Leber

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leicht eingeschränkter Leberfunktion oder anormalen Alanin-Aminotransferase (ALT)-, Aspartat-Aminotransferase (AST)- und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatten Bimatoprost-Augentropfen über 24 Monate keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion. Bei okulärer Anwendung von Timolol sind keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion bekannt.

### Augen

Die 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 dieser Veränderungen können bleibend sein und ein eingeschränktes Blickfeld sowie – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8).

Ein Makulaödem, einschließlich zystoides Makulaödem, wurde unter der Behandlung mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosis-Formulierung) gemeldet. Ecbirio sollte daher bei Patienten mit Aphakie, Patienten mit Pseudophakie und Ruptur der hinteren Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein Makulaödem (z. B. intraokulärer Eingriff, retinale Venenverschlüsse, entzündliche Augenerkrankung und diabetische Retinopathie) mit Vorsicht angewendet werden.

Ecbirio sollte bei Patienten mit aktiven intraokulären Entzündungen (z. B. Uveitis) mit Vorsicht angewendet werden, da es die Entzündung verschlimmern kann.

### Haut

In Bereichen, in denen die Ecbirio Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, Ecbirio nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder über andere Hautbereiche läuft.

### Sonstige Erkrankungen

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

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass eine häufigere Exposition des Auges gegenüber mehr als 1 Dosis Bimatoprost pro Tag die den Augeninnendruck senkende Wirkung verringern kann. Patienten, die Ecbirio zusammen mit anderen Prostaglandinanaloga anwenden, müssen auf Veränderungen des Augeninnendrucks überwacht werden.

Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen den Kontakt mit Silber sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, da die angewendeten Tropfen Spuren von Silber enthalten können.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Es kann zu additiven Wirkungen mit daraus resultierender Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie kommen, wenn eine ophthalmologische Betablocker-Lösung gleichzeitig mit oral angewendeten Kalziumkanal-Blockern, Guanethidin, Betablockern, Parasympathomimetika, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron) und Digitalisglykosiden angewendet wird.

Über eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während einer kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von ophthalmologischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) wurde gelegentlich über Mydriasis berichtet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung der Fixkombination Bimatoprost/Timolol bei schwangeren Frauen vor. Ecbirio darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

##### *Bimatoprost*

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten von exponierten Schwangerschaften vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

##### *Timolol*

Epidemiologische Studien haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben, aber bei oraler Anwendung von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen gezeigt. Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung gegeben wurden. Wenn Bimatoprost/Timolol bis zur Entbindung gegeben wird, ist das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig zu überwachen. Tierexperimentelle Studien mit Timolol haben bei Dosen, die deutlich über den in der klinischen Praxis zur Anwendung kommenden Dosen lagen, eine 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 hervorzurufen. Hinweise 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 es jedoch in die Milch ausgeschieden. Ecbirio sollte von stillenden Frauen nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Ecbirio auf die menschliche Fertilität vor.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Bimatoprost/Timolol

##### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die in der klinischen Studie mit Anwendung einer Einzeldosis Bimatoprost/Timolol gemeldeten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für Bimatoprost/Timolol (Mehrdosis-Formulierung) oder für die Einzelwirkstoffe Bimatoprost oder Timolol berichteten Nebenwirkungen. Es wurden keine neuen, für eine Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.

Die meisten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Bimatoprost/Timolol-Einzeldosen gemeldet wurden, betrafen die Augen und waren leichter Ausprägung. Keine davon waren schwerwiegend. Basierend auf einer 12-wöchigen Studie mit Anwendung einer Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis einmal täglich war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung nach Anwendung einer Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis eine Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht ausgeprägt und vermutlich von nicht-entzündlicher Art) bei etwa 21 % der Patienten, die bei 1,4 % der Patienten zum Therapieabbruch führte.

##### *Tabellarische Liste der Nebenwirkungen*

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis- und Bimatoprost/Timolol-Mehrdosis-Formulierungen (wobei die Nebenwirkungen in jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmenden Schweregrad aufgelistet sind) oder nach der Markteinführung gemeldet wurden.

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

|               |                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig   | $\geq 1/10$                                                      |
| Häufig        | $\geq 1/100$ , $< 1/10$                                          |
| Gelegentlich  | $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$                                       |
| Selten        | $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$                                    |
| Sehr selten   | $< 1/10.000$                                                     |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

**Tabelle 1**

| Systemorganklasse                    | Häufigkeit    | Nebenwirkung                                                                                                                 |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | Nicht bekannt | Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anzeichen oder Symptome von allergischer Dermatitis, Angioödem, Augenallergie |
| <i>Psychiatrische</i>                | Nicht bekannt | Schlaflosigkeit <sup>2</sup> , Albträume <sup>2</sup>                                                                        |

|                                                                     |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen</i>                                                 |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                               | Häufig        | Kopfschmerzen, Schwindel <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                     | Nicht bekannt | Dysgeusie <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Augenerkrankungen</i>                                            | Sehr häufig   | Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                     | Häufig        | Keratitis punctata, Hornhauterosion <sup>2</sup> , Brennen <sup>2</sup> , Bindehautreizung <sup>1</sup> , Augenjucken, Brennendes Gefühl in den Augen <sup>2</sup> , Fremdkörpergefühl, trockenes Auge, Erythem des Augenlids, Augenschmerzen, Photophobie, Augensekret <sup>2</sup> , Sehstörung <sup>2</sup> , Juckreiz am Augenlid, Verschlechterung der Sehschärfe <sup>2</sup> , Blepharitis <sup>2</sup> , Augenlidödem, Augenreizung, Tränensekretion verstärkt, Wimpernwachstum |
|                                                                     | Gelegentlich  | Iritis <sup>2</sup> , Bindehautödem <sup>2</sup> , Augenlidschmerzen <sup>2</sup> , Anomale Sinnesempfindung des Auges <sup>1</sup> , Asthenopie, Trichiasis <sup>2</sup> , Hyperpigmentation der Iris <sup>2</sup> , Retraktion des Augenlids <sup>2</sup> , Verfärbung von Wimpern (Dunkelfärbung) <sup>1</sup>                                                                                                                                                                       |
|                                                                     | Nicht bekannt | Zystoides Makulaödem <sup>2</sup> , Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Herzerkrankungen</i>                                             | Nicht bekannt | Bradykardie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>   | Häufig        | Rhinitis <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                     | Gelegentlich  | Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                     | Nicht bekannt | Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung) <sup>2</sup> , Asthma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           | Häufig        | Lidpigmentierung <sup>2</sup> , Hirsutismus <sup>2</sup> , Hauthyperpigmentierung(periokulär)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                     | Nicht bekannt | Alopezie <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Nicht bekannt | Ermüdung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

<sup>1</sup>Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der Bimatoprost/Timolol-Formulierung ohne Konservierungsstoffe beobachtet wurden.

<sup>2</sup>Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der Bimatoprost/Timolol-Formulierung mit Konservierungsstoff (Benzalkoniumchlorid) beobachtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Ecbirio können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfurche, 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 Ecbirio 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 Melaniningehalt 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 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 % und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird Bimatoprost/Timolol in den systemischen Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern verursachen. Die Inzidenz von unerwünschten systemischen Arzneimittelwirkungen nach topischer ophthalmologischer Anwendung ist niedriger als bei der systemischen Anwendung. Hinweise zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei jeweils einem der beiden Wirkstoffe (Bimatoprost oder Timolol) beobachtet wurden und möglicherweise auch bei der Kombination Bimatoprost/Timolol auftreten können, sind in Tabelle 2 unten aufgeführt:

**Table 2**

| <b>Systemorganklasse</b>                     | <b>Nebenwirkung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>         | Systemische allergische Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | Hypoglykämie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>           | Depression <sup>1</sup> , Gedächtnisverlust <sup>1</sup> , Halluzination*                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>        | Synkope <sup>1</sup> , Apoplektischer Insult <sup>1</sup> , Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis <sup>1</sup> , Parästhesien <sup>1</sup> , zerebrale Ischämie <sup>1</sup> , Schwindel <sup>2</sup>                                                                                                                                    |
| <i>Augenerkrankungen</i>                     | Verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut <sup>1</sup> , Doppeltssehen <sup>1</sup> , Ptosis <sup>1</sup> , Aderhautablösung nach Filtrationschirurgie (siehe Abschnitt 4.4) <sup>1</sup> , Keratitis <sup>1</sup> , Blepharospasmus <sup>2</sup> , Netzhautblutung <sup>2</sup> , Uveitis <sup>2</sup> , Augensekret <sup>2</sup> , Augenbeschwerden <sup>2</sup> |
| <i>Herzerkrankungen</i>                      | Atrioventrikulärer Block <sup>1</sup> , Herzstillstand <sup>1</sup> , Arrhythmie <sup>1</sup> , Herzinsuffizienz <sup>1</sup> , Kongestives Herzversagen <sup>1</sup> , Brustkorbschmerz <sup>1</sup> , Palpitationen <sup>1</sup> , Ödem <sup>1</sup>                                                                                                            |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>                     | Hypotonie <sup>1</sup> , Hypertonie <sup>2</sup> , Raynaud Syndrom <sup>1</sup> , kalte Hände und Füße <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                     |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>   | Exazerbation des Asthmas <sup>2</sup> , COPD<br>Exazerbation <sup>2</sup> , Husten <sup>1</sup>                                                                        |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                      | Übelkeit <sup>1,2</sup> , Diarrhoe <sup>1</sup> , Dyspepsie <sup>1</sup> ,<br>Mundtrockenheit <sup>1</sup> , Abdominalschmerz <sup>1</sup> ,<br>Erbrechen <sup>1</sup> |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           | Psoriasiformer Ausschlag <sup>1</sup> oder<br>Verschlimmerung der Psoriasis <sup>1</sup> ,<br>Hautausschlag <sup>1</sup> , Hautverfärbung (periokulär) <sup>2</sup>    |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>     | Myalgie <sup>1</sup>                                                                                                                                                   |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        | Sexuelle Dysfunktion <sup>1</sup> , verminderte Libido <sup>1</sup>                                                                                                    |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | Asthenie <sup>1,2</sup>                                                                                                                                                |
| <i>Untersuchungen</i>                                               | Anomale Leberfunktionstests <sup>2</sup>                                                                                                                               |

<sup>1</sup> Nebenwirkungen, die unter Timolol-Monotherapie beobachtet wurden

<sup>2</sup> Nebenwirkungen, die unter Bimatoprost-Monotherapie beobachtet wurden

\*Nebenwirkungen, die unter Timolol beobachtet wurden

#### Gemeldete Nebenwirkungen bei 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](http://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 als Einzeldosis versehentlich oral eingenommen wurde, könnten die folgenden Informationen hilfreich sein: In Studien mit zweiwöchiger oraler Anwendung bei Mäusen und Ratten hatten Bimatoprost-Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag keine toxischen Wirkungen. Diese Dosis entspricht einer Dosis von 8,1 bzw. 16,2 mg/kg beim Menschen. Diese Dosen sind um das mindestens 7,5-Fache höher als die Dosis Bimatoprost bei einer versehentlichen Anwendung des gesamten Inhalts einer Schachtel von Bimatoprost/Timolol-Einzeldosen (90 Einzeldosisbehälter x 0,4 ml; 36 ml) bei einem Kind von 10 kg Körpergewicht [(36 ml\*0,3 mg/ml Bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/kg].

#### Timolol

Die Symptome einer systemischen Überdosierung von Timolol sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit und Herzstillstand. Eine Studie an Patienten mit Niereninsuffizienz hat gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

Im Falle einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Betablocker, ATC-Code: S01ED51

#### Wirkmechanismus

Ecbirio besteht aus zwei Wirkstoffen: Bimatoprost und Timolol. Diese beiden Wirkstoffe senken einen erhöhten Augeninnendruck über komplementäre Wirkmechanismen, wobei die kombinierte Wirkung eine im Vergleich zu einer allein angewendetem Wirkstoff eine stärkere Senkung des Augeninnendrucks bewirkt. Bimatoprost/Timolol zeigt einen raschen Wirkungseintritt.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter den Augeninnendruck senkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostanoid, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, den so genannten Prostanoiden, nach. Die Struktur des Prostanoidrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert. Der Wirkmechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen die Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses.

Timolol ist ein nicht-selektiver adrenerger Beta1- und Beta2-Rezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathikomimetische Eigenwirkung, ohne direkte myokarddepressorische Wirkung und ohne lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften. Timolol senkt den Augeninnendruck durch eine Verminderung der Kammerwasserbildung. Der genaue Wirkmechanismus ist zwar nicht eindeutig geklärt, doch ist eine Hemmung der gesteigerten zyklischen AMP-Synthese infolge einer endogenen beta-adrenergen Stimulation wahrscheinlich.

#### Klinische Wirksamkeit

In einer 12-wöchigen klinischen Studie (doppelblind, randomisiert, mit Parallelgruppen) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimatoprost/Timolol als Einzeldosis mit der von Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie verglichen.

Die Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis war Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) im Hinblick auf die Senkung des Augeninnendrucks nicht unterlegen: Die Obergrenze des 95%igen KI für den Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der mittleren Veränderung des Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert (der Augeninnendruck des schlechteren Auges bezieht sich auf das Auge mit dem höheren mittleren tageszyklischen Augeninnendruck bei Baseline) lag zu jedem ausgewerteten Zeitpunkt (0, 2 und 8 Stunden) in Woche 12 (bei der Primäranalyse) sowie auch in den Wochen 2 und 6 innerhalb der vorab festgelegten Spanne von 1,5 mm Hg. Tatsächlich wurde für die Obergrenze des 95%igen KI ein Wert von 0,14 mm Hg in Woche 12 nicht überschritten.

Beide Behandlungsgruppen zeigten eine statistisch und klinisch signifikante mittlere Senkung des Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert zu allen

Kontrollzeitpunkten im Verlauf der Studie ( $p < 0,001$ ). Die mittleren Veränderungen des Augeninnendrucks des schlechteren Auges gegenüber dem Ausgangswert lagen bei -9,16 bis -7,98 mmHg in der Gruppe mit Bimatoprost/Timolol als Einzeldosis und bei -9,03 bis -7,72 mmHg in der Gruppe mit Bimatoprost/Timolol als Mehrdosis-Formulierung während der gesamten 12-wöchigen Studie.

Mit Bimatoprost/Timolol als Einzeldosis wurde auch eine äquivalente Senkung des Augeninnendrucks erzielt wie mit der Mehrdosis-Formulierung von Bimatoprost/Timolol im Durchschnitt der Augen und im schlechteren Auge zu allen Kontrollzeitpunkten in Woche 2, 6, und 12.

Wie Studien mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosis-Formulierung) gezeigt haben, ist die den Augeninnendruck senkende Wirkung von Bimatoprost/Timolol der Wirkung, die durch eine Begleittherapie mit Bimatoprost (einmal täglich) und Timolol (zweimal täglich) erzielt wird, nicht unterlegen.

Vorhandene Literaturdaten zu Bimatoprost/Timolol (Mehrdosis-Formulierung) weisen darauf hin, dass die abendliche Anwendung unter Umständen wirksamer in Bezug auf die Senkung des Augeninnendrucks ist als die morgendliche Anwendung. Bei der Überlegung, ob die Anwendung morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Compliance zu berücksichtigen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimatoprost/Timolol bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Fixkombination Bimatoprost/Timolol

Die Plasmakonzentrationen von Bimatoprost und Timolol wurden in einer Crossover-Studie bestimmt, in der die jeweilige Monotherapie mit der Behandlung mit Bimatoprost/Timolol als Mehrdosen-Formulierung bei gesunden Probanden verglichen wurde. Die systemische Resorption der Einzelkomponenten war minimal und wurde durch die kombinierte Anwendung in einer einzigen Formulierung nicht beeinflusst.

In zwei 12-monatigen Studien mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung), in denen die systemische Resorption gemessen wurde, wurde keine Akkumulation einer der beiden Einzelkomponenten beobachtet.

### Bimatoprost

Bimatoprost zeigt in vitro eine gute Penetration der menschlichen Cornea und Sklera. Nach okulärer Anwendung ist die systemische Exposition gegenüber Bimatoprost sehr gering, wobei sich im zeitlichen Verlauf keine Akkumulation einstellt. Nach einmal täglicher okulärer Anwendung von einem Tropfen mit 0,03 % Bimatoprost bei beiden Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Anwendung die Spitzenspiegel im Blut erreicht. Innerhalb von 1,5 Stunden nach der Anwendung sank die Konzentration im Blut unter die Nachweisgrenze (0,025 ng/ml).

Die Durchschnittswerte für  $C_{max}$  und die  $AUC_{0-24h}$  waren an Tag 7 und 14 ähnlich, nämlich 0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng•h/ml, was darauf schließen lässt, dass sich in der ersten Woche der okulären Anwendung ein Fließgleichgewicht (Steady-State) eingestellt hatte.

Die Verteilung von Bimatoprost in Körpergeweben ist mäßig und das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen im Steady-State betrug 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird

Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei etwa 88 %.

Nach der okulären Anwendung wird im systemischen Blutkreislauf vor allem zirkulierendes unverändertes Bimatoprost gefunden. Danach unterliegt Bimatoprost der Oxidation, N-Deethylierung und Glukuronidierung, die zur Bildung einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten führen.

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. Bei gesunden Probanden wurden bis zu 67 % einer intravenös gegebenen 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 1,5 l/h/kg.

#### Merkmale bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml lag der mittlere AUC<sub>0-24h</sub>-Wert mit 0,0634 ng•h/ml Bimatoprost bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) deutlich höher als bei jüngeren gesunden Erwachsenen (0,0218 ng•h/ml). Dieser Befund ist jedoch nicht klinisch relevant, da bei älteren wie bei jüngeren Patienten die systemische Exposition nach der okulären Anwendung sehr gering blieb. Es fand sich keine Akkumulation von Bimatoprost im Blut im zeitlichen Verlauf und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich.

#### Timolol

Nach okulärer Anwendung von 0,5%iger Augentropfenlösung bei Menschen, die sich einer Katarakt-Operation unterzogen, betrug die Timolol-Spitzenkonzentration im Kammerwasser 898 ng/ml eine Stunde nach der Anwendung. Ein Teil der Dosis wird systemisch resorbiert, wo sie zum großen Teil in der Leber metabolisiert wird. Die Plasmahalbwertszeit von Timolol beträgt etwa 4 bis 6 Stunden. Timolol wird teilweise in der Leber metabolisiert und Timolol und seine Metabolite werden über die Niere ausgeschieden. Timolol wird nicht in großem Umfang ans Plasma gebunden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Fixkombination Bimatoprost/Timolol

Studien zur okulären Toxizität nach Mehrfachdosierung mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) zeigten keine besondere Gefahr 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 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 der des Menschen nach okulärer Anwendung lag, speziesspezifisch zu Aborten.

Bei Affen wurden nach okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen  $\geq 0,03$  % täglich über 1 Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung sowie reversible, dosisabhängige periokuläre Wirkungen beobachtet, die durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt gekennzeichnet waren.

Die verstärkte Irispigmentierung scheint durch eine erhöhte Stimulation der Melaninbildung in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl hervorgerufen zu werden. Es wurden keine Funktionsveränderungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Wirkungen beobachtet und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

### Timolol

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid oder verdünnte Salzsäure (zur pH-Werteinstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Vor Anbruch: 2 Jahre  
Nach Anbruch der Flasche: kann 90 Tage lang bei einer Temperatur nicht über 25°C aufbewahrt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 90 Tage bei 25±2°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch für maximal 90 Tage bei einer Temperatur nicht über 25°C aufbewahrt werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs liegen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer Flasche (5 ml) aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit 3 ml Lösung und einem Mehrdosis-Tropfapplikator aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) und manipulationssicherer HDPE-Schraubkappe.

Der Tropfapplikator besitzt ein Ventilsystem aus Silikon, das den Rückfluss von kontaminierter Flüssigkeit in die Flasche verhindert und den Zustrom von gefilterter Luft ermöglicht.

Packungsgrößen:

Umkarton mit 1 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**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

SIFI S.p.A.  
Via Ercole Patti 36  
95025 Aci Sant'Antonio (CT)  
Italien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

2201719.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01/09/2020

#### **10. STAND DER INFORMATION**

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig