

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,384 mg Phosphate pro 0,4 ml Lösung, entsprechend 0,96 mg/ml.

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 6,80–7,80, Osmolalität 250-330 mOsmol/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf topische Betablocker oder Prostaglandinanaloga unzureichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Es wird empfohlen, einmal täglich einen Tropfen Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung soll jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten zu 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 zum einmaligen Gebrauch bestimmt; ein Behälter reicht aus, um beide Augen zu behandeln. Nicht verwendete Lösung sollte sofort nach Gebrauch entsorgt werden. Wird eine Anwendung vergessen, ist die Therapie mit der nächsten planmäßigen Dosis fortzusetzen. Pro Auge darf nicht mehr als ein Tropfen pro Tag eingetropft 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 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. der Anwendung des Arzneimittels

Wenn mehr als ein topisches Augenarzneimittel verwendet werden soll, müssen die Verabreichungen der einzelnen Mittel 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 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 applizierte Augenarzneimittel können auch die Wirkstoffe (Bimatoprost/Timolol) in Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma systemisch resorbiert werden. Eine vermehrte systemische Resorption der Einzelwirkstoffe Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) wurde 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 Verabreichung ist niedriger als bei einer systemischen Verabreichung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzerkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie-Therapie 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 ersten Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Gefäßerkrankungen

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

Atemwegserkrankungen

Die Atemwege betreffende Nebenwirkungen, einschließlich Tod durch Bronchospasmus bei Asthmapatienten, wurden nach der Verabreichung einiger ophthalmischer Betablocker berichtet.

Bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) soll Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, 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 Betablocker 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 können Patienten mit einer Vorgeschichte von Atopie oder einer Vorgeschichte von schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene auf wiederholte Kontakte mit solchen Allergenen stärker reagieren und auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen üblicherweise eingesetzte Dosierung von Adrenalin nicht ansprechen.

Aderhautablösung

Aderhautablösung wurde bei Verabreichung von wässrigen Suppressiva (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach filtrierenden Verfahren 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 Lebererkrankung oder anormalen Alaninaminotransferase- (ALT), Aspartataminotransferase- (AST) und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatten Bimatoprost-Augentropfen über 24 Monate keine Nebenwirkungen auf die Leberfunktion. Bei der Anwendung von Timolol am Auge sind Nebenwirkungen auf die Leberfunktion nicht bekannt.

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Prostaglandinanaloga-assoziierten Periorbitopathie (PAP) und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderung während der Behandlung mit 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).

Das Auftreten von Makulaödemen, einschließlich zystoider Makulaödeme, unter Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) wurde berichtet. Daher sollte Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma 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 - 1 A Pharma 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 - 1 A Pharma 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, Kongenitalglaukom 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 Dosis Bimatoprost täglich die innenaugendrucksenkende Wirkung vermindern kann. Patienten, die Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwenden, müssen auf Veränderungen ihres Augeninnendrucks hin überwacht werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung des Arzneimittels Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

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

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung der fixen Kombination Bimatoprost/Timolol bei Schwangeren vor. Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma 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 ausreichenden klinischen Daten von exponierten Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine 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 - 1 A Pharma 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 - 1 A Pharma soll in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen 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

Bimatoprost/Timolol Augentropfen, Lösung in Einzeldosis

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die meisten, mit Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis berichteten Nebenwirkungen betrafen die Augen, waren leicht ausgeprägt und keine war schwerwiegend.

Basierend auf einer 12-wöchigen Studie mit einmal täglich verabreichter Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung unter 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% von ihnen zum Therapieabbruch.

Tabelle der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit beiden Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis- und Mehrdosen-Formulierungen oder nach der Markteinführung berichtet wurden (innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt).

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

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
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 Erkrankungen</i>	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit ² , Alpträume ² .
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen.
	Nicht bekannt	Geschmacksstörung ² , Schwindel
<i>Augenerkrankungen</i>	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 ² , 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 , Retraktion des Augenlids ² , Verfärbung von Wimpern (Dunkelverfärbung) ¹ .
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem ² , Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen ² , Augenbeschwerden
<i>Herzerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Bradykardie.
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Hypertonie
	Häufig	Rhinitis ² .
	Gelegentlich	Dyspnoe

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Nicht bekannt	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung) ² , Asthma.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Lidpigmentierung ² , Hirsutismus ² , Hauthyperpigmentierung (periokular).
	Nicht bekannt	Alopezie ² , Hautverfärbung (periokular)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Nicht bekannt	Ermüdung.
¹ Nebenwirkungen, die nur bei Bimatoprost/Timolol Einzeldosis-Formulierung beobachtet wurden		
² Nebenwirkungen, die nur bei Bimatoprost/Timolol Mehrdosen-Formulierung beobachtet wurden		

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird Bimatoprost/Timolol – 1 A Pharma (Bimatoprost/Timolol) 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-Einzeldosis- oder Mehrdosen-Formulierung auftreten können, sind nachfolgend in Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung
¹ Nebenwirkungen, die bei Timolol-Monotherapie beobachtet wurden	
² Nebenwirkungen, die bei Bimatoprost-Monotherapie beobachtet wurden	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma 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 Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma 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 bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentierung der Iris nach Anwendung von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 0,5 %. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 1,5 % (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 2) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

Berichtete Nebenwirkungen von phosphathaltigen Augentropfen

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

<https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung mit Bimatoprost/Timolol-Augentropfen, Lösung ist nicht zu erwarten oder mit Toxizität in Verbindung zu bringen.

Bimatoprost

Falls Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma versehentlich oral eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Ratten und Mäusen hatten Bimatoprost-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Dies entspricht einer humanäquivalenten Dosis von 8,1 bzw. 16,2 mg/kg. Diese Dosen sind um mindestens das 7,5-fache höher als die Menge an Bimatoprost in einer versehentlichen Dosis des gesamten Inhalts einer Faltschachtel mit Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma (90 Einzeldosisbehälter x 0,4 ml; 36 ml) bei einem Kind mit 10 kg Körpergewicht [(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. Eine Studie an Patienten mit Niereninsuffizienz zeigte, 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 - 1 A Pharma enthält zwei Wirkstoffe, Bimatoprost und Timolol. Diese beiden Komponenten senken den erhöhten Augeninnendruck über komplementäre Wirkmechanismen, wobei die kombinierte Wirkung eine im Vergleich zu einer allein verabreichten 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, das strukturell mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) verwandt ist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, so genannten Prostaglandinen, nach. Die Struktur des Prostaglandinrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert. Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger β_1 - und β_2 -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 Beta-adrenerger Stimulation wahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit

In einer 12-wöchigen (doppelblinden, randomisierten, Parallelgruppen-) klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimatoprost/Timolol als Einzeldosis mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie verglichen. Die Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis erzielte eine nicht unterlegene augeninnendrucksenkende Wirksamkeit gegenüber Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung). Die obere Grenze des 95%-KI der Differenz zwischen den Behandlungen lag jeweils innerhalb der vordefinierten Spanne von 1,5 mmHg bei jedem ausgewerteten Zeitpunkt (Stunden 0, 2 und 8) in Woche 12 (für die primäre Analyse), und auch in Wochen 2 und 6, für eine durchschnittlich schlechtere Augeninnendruck-Änderung des Auges gegenüber dem Ausgangswert (schlechterer Augeninnendruck bezieht sich auf das Auge mit dem höheren Tagesmittelwert des Augeninnendrucks am Ausgangswert). Tatsächlich überstieg die Obergrenze des 95 %-KI in Woche 12 0,14 mmHg nicht.

Beide Behandlungsgruppen zeigten während der gesamten Studie zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten statistisch und klinisch signifikante durchschnittliche Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert bei schlechterem Augeninnendruck ($p < 0,001$). Während der 12-wöchigen Studie lagen die durchschnittlichen Veränderungen gegenüber dem schlechteren Augeninnendruck zu Studienbeginn im Bereich von -9,16 bis -7,98 mmHg für die Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis-Gruppe und von -9,03 bis -7,72 mmHg für die Bimatoprost/Timolol-Gruppe (Mehrdosen-Formulierung).

Die Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis erzielte auch eine gleichwertige augeninnendrucksenkende Wirksamkeit wie Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) bei durchschnittlichem Augen- und schlechterem Augeninnendruck zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt in den Wochen 2, 6 und 12.

Basierend auf Studien mit Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) ist die augeninnendrucksenkende Wirkung von Bimatoprost/Timolol derjenigen nicht unterlegen, die durch eine Zusatztherapie mit Bimatoprost (einmal täglich) und Timolol (zweimal täglich) erreicht wird.

Vorhandene Literaturdaten zu Bimatoprost/Timolol (Mehrdosen-Formulierung) deuten darauf hin, dass eine abendliche Gabe bei der Senkung des Augeninnendrucks wirksamer sein könnte als eine morgendliche Gabe. Es sollte jedoch die

Wahrscheinlichkeit einer Compliance berücksichtigt werden, wenn eine morgendliche oder abendliche Dosierung in Betracht gezogen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Bimatoprost/Timolol-Einzeldosis bei Kindern unter 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 (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), bei denen die systemische Resorption gemessen wurde, 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 im Laufe der Zeit 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_{0-24h} waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich mit etwa 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, und 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_{0-24h} bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) 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. Im Laufe der Zeit kam es zu keiner Akkumulation von Bimatoprost im Blut, und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich.

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 (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 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, 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 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 funktionellen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet, und der den periokulären Veränderungen zugrundeliegende 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

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure 36 % oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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. Bewahren Sie die Einzeldosisbehältnisse im Beutel und im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte in PET/Aluminium/PE-Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen. Es handelt sich um einen 3-lagigen Beutel (Polyethylenterephthalat, Aluminium, Polyethylen), der zum Verschließen heißversiegelt wird.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,4 ml Lösung.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

30 x 0,4 ml (6 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)

90 x 0,4 ml (18 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@lapharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005001.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

5. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig