Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 98764.00.00

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bimatoprost/Timolol Pharmathen 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung
Ein ml Lösung enthält 0,95 mg Phosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose, wässrige Lösung, praktisch frei von Partikeln.

pH-Wert: 6,8-7,8
Osmolalität: 290 mosmol/kg ± 10 % (261-319 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 Patienten)
Es wird empfohlen, einmal täglich entweder morgens oder abends einen Tropfen Bimatoprost/Timolol Pharmathen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung soll jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Vorhandene Literaturdaten von Konservierungsmittel-haltiges bimatoprost/timolol 0.3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung weisen darauf hin, dass die abendliche Anwendung eine höhere augeninnendrucksenkende Wirkung als die morgendliche Anwendung hat. Bei der Überlegung, ob

die Anwendung morgens oder abends erfolgen soll, ist jedoch auch die Wahrscheinlichkeit der Therapietreue (Compliance) zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittelangewendet, müssen die Anwendungen der einzelnen Arzneimittel mindestens fünf Minuten auseinander liegen.

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

Bimatoprost/Timolol Pharmathen Augentropfen Lösung ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsmittel enthält.
Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropferspitze des Behältnisses mit den Augen und der Umgebung der Augen zu vermeiden, da dies zu Augenverletzungen führen kann.
Die Patienten müssen auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende Bakterien, von denen bekannt ist, dass sie Augeninfektionen verursachen, kontaminiert werden können. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

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 und 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 (Timolol/Bimatoprost) von Bimatoprost/Timolol Pharmathen systemisch resorbiert werden. Eine vermehrte systemische Resorption der Einzelwirkstoffe wurde bei Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol Pharmathen 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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.

Herzerkrankungen
Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzerkrankung, 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 der 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 Pharmathen mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

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

Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreose maskieren.

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

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

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

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

Chirurgische Anästhesie

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

Leber
Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase- (ALT), Aspartataminotransferase- (AST) und/oder Bilirubin-Ausgangswerten 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 Veränderungen während der Behandlung mit Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung wurde berichtet. Bimatoprost/Timolol Pharmathen 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 Pharmathen 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 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, Bimatoprost/Timolol Pharmathen nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Sonstige Erkrankungen
Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, neovaskulärem, entzündlichem Winkelblock-, Kongenital- 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 Pharmathen in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Silber dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, da die anzuwendenden 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 festen Kombination Bimatoprost / Timolol durchgeführt.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung der fixen Kombination von Bimatoprost / Timolol bei Schwangeren vor. Bimatoprost/Timolol Pharmathen 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 verabreicht wurden. Wenn Bimatoprost/Timolol Pharmathen 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 Pharmathen Einzeldosis soll in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung auf die menschliche Fertilität vor.

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

Bimatoprost/Timolol Pharmathen 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 topischen Augenarzneimitteln der Patient abwarten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in der klinischen Studie mit Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, Lösung berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für die in Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung oder für die einzelnen Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol berichteten Nebenwirkungen. Es wurden keine neuen, für Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.

Die meisten Nebenwirkungen, die für Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml, Lösung 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 Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung einmal täglich angewendet wurde, war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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.

Tabelle der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die in klinischen Studien mit sowohl Konservierungsmittelfreie als auch Konservierungsmittel-haltiges bimatoprost/timolol 0.3 mg/mL + 5 mg/mL Augentropfen, Lösung oder nach der Markteinführung beobachtet wurden (wobei 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 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen oder Symptome

		von allergischer Dermatitis, Angioödem, Augenallergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Schlaflosigkeit[2], Albträume[2]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Geschmacksstörung[2], Schwindel
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	Häufig	Keratitis punctata, Hornhauterosion[2], Augenbrennen[2], Bindehautreizung[1], Augenjucken, Augenstechen[2], Fremdkörpergefühl, trockenes Auge, Erythem des Augenlids, Augenschmerzen, Lichtscheu, Augensekret[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], Enophthalmus, Lagophtalmus und Augenlidretraktion[1&2], Verfärbung von Wimpern (Dunkelverfärbung)[1]
	Nicht bekannt	Zystoides Makulaödem[2], Schwellung des Auges, verschwommenes Sehen[2], Augenbeschwerden
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie
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 (periokular)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Ermüdung

[1]Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung beobachtet wurden
[2]Nebenwirkungen, die nur bei Anwendung der Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung beobachtet wurden

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird Bimatoprost/Timolol Pharmathen (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 Pharmathen auftreten können, sind nachfolgend in Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2

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

[1]Nebenwirkungen, die bei Timolol- beobachtet wurden
[2]Nebenwirkungen, die bei Bimatoprost beobachtet wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Fälle von Hornhautkalzifizierung unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei einigen Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung bei der Behandlung mit Bimatoprost/Timolol Pharmathen ist nicht zu erwarten oder mit Toxizität in Verbindung zu bringen.

Bimatoprost
Falls Bimatoprost/Timolol Pharmathen versehentlich eingenommen wird, kann die folgende Information hilfreich sein: bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Ratten und Mäusen hatten Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis, ausgedrückt in mg/m^2, ist mindestens um das 70-Fache höher als die Dosis die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer Flasche Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung durch ein Kind mit einem Körpergewicht von 10 kg erreicht wird.

Timolol
Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung umfassen: Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Schwindel, Kurzatmigkeit und Herzstillstand. In einer Studie an

Patienten mit Niereninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Timolol bei Patienten nicht leicht dialysierbar ist.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Beta-Adrenozeptorantagonisten ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus
Bimatoprost/Timolol Pharmathen 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. Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, hat einen schnellen Wirkungseintritt.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostamid, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, so genannten Prostamiden, nach. Die Struktur des Prostamidrezeptors 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 β-adrenerger Stimulation wahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit
In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung mit der von Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension verglichen. Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung war der Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 mm Hg 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 mm Hg 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 Ausgangwert lag während des gesamten 12-wöchigen Studienzeitraums im Bereich von -9,16 bis -7,98 mm Hg bei der Gruppe mit der Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung und im Bereich von -9,03 bis -7,72 mm Hg bei der Gruppe mit Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung.

Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung erzielte - verglichen mit der Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung - 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 Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/mlAugentropfen, Lösung ergab, ist die augeninnendrucksenkende Wirkung von Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung der Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Bimatoprost (einmal täglich) und Timolol (zweimal täglich) nicht unterlegen.

Vorhandene Literaturdaten zu Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Konservierungsmittelfreie Bimatoprost/Timolol Pharmathen 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung Arzneimittel:
Die Bimatoprost- und Timolol-Plasmakonzentrationen wurden in einer Crossover-Studie bestimmt, in der die monotherapeutische Anwendung der beiden Komponenten bei gesunden Probanden mit Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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-Monatsstudienbezüglich Konservierungsmittel-haltigen Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Plasmaspitzenspiegel 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 $AUC_{0\text{-}24\ hrs}$ waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng•hr/mL). Dies lässt darauf schließen, dass sich in der ersten Woche der Anwendung am Auge ein Fließgleichgewicht eingestellt hatte.

Die Verteilung von Bimatoprost in die Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Fließgleichgewicht 0,67 L/kg. Im menschlichen

Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei ca. 88%.

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

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. Bei gesunden Probanden wurden bis zu 67 % einer intravenös verabreichten Dosis über den Urin und 25 % der Dosis über die Fäzes ausgeschieden. Die nach intravenöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut lag bei 1,5 L/hr/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten
Nach zweimal täglicher Applikation von Bimatoprost 0,3 mg/ml lag die mittlere $AUC_{0\text{-}24\ hrs}$ bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit 0.0634 ng•hr/mL signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng•hr/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% 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 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung Arzneimittel
Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung von Konservierungsmittel-haltiges Bimatoprost/Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 ≥ 0,03 % über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung sowie reversible dosisabhängige periokuläre Veränderungen beobachtet, die durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnet waren. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten, und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wurde. Es wurden keine Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet, und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Timolol

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid oder/und Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach dem ersten Öffnen bis zu 28 Tage aufbewahrt werden. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für Lagerungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in weißer, undurchsichtiger 5-ml-LDPE Flasche und weißem Novelia-Tropfer (HDPE und Silikon) mit einer weißen HDPE Kappe.

Packungsgrößen: Packungen zu 1 oder 3 Flaschen mit 3 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str., Pallini
153 51 Attiki
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

98764.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION

…