FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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 0,15 mg Benzalkoniumchlorid pro 3 ml Lösung, entsprechend 0,05 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 2,88 mg Phosphate pro 3 ml Lösung, entsprechend 0,96 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

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 die 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 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
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 angewendet werden soll, müssen die Anwendungen der einzelnen Arzneimittel mindestens fünf Minuten auseinanderliegen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 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 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 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 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 angewendet 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 Anwendung 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 Anwendung 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 während der Behandlung mit Bimatoprost Augentropfen 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 Augentropfen, Lösung 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.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken
Die Anwendung von 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.

Sonstige Bestandteile
Das in Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma als Konservierungsmittel enthaltene Benzalkoniumchlorid kann zu Augenreizungen führen. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.
Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.
Basierend auf den begrenzt verfügbaren Daten, besteht kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen.

Allgemein zeigt das Auge von Kindern jedoch eine stärkere Reaktion auf einen Reiz, als das Auge von Erwachsenen. Reizungen können bei Kindern eine Auswirkung auf die Compliance haben.
Benzalkoniumchlorid sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.
Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Sonstige Erkrankungen
Bimatoprost/Timolol wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, neovaskulärem, entzündlichem Winkelblockglaukom, 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.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die in klinischen Studien mit Bimatoprost/Timolol Augentropfen, Lösung berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für die Einzelwirkstoffe Bimatoprost und Timolol berichteten. Es wurden keine neuen, für Bimatoprost/Timolol Augentropfen, Lösung spezifischen Nebenwirkungen in klinischen Studien beobachtet.
Die meisten mit Bimatoprost/Timolol Augentropfen, Lösung berichteten Nebenwirkungen betrafen die Augen, waren leicht ausgeprägt und keine war schwerwiegend. Basierend auf 12-monatigen klinischen Daten war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung eine Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht ausgeprägt und vermutlich von nicht-entzündlicher Art) bei ca. 26 % der Patienten und führte bei 1,5% von ihnen zum Therapieabbruch.

Tabelle der Nebenwirkungen
Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit allen Bimatoprost/Timolol- Formulierungen (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	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Häufig	Keratitis punctata, Hornhauterosion[2], Augenbrennen[2], Bindehautreizung[1], Augenjucken, Augenstechen[2], Fremdkörpergefühl, trockene Augen, Erythem des Augenlids, Augenschmerzen, Lichtscheu, Augensekret, Sehstörungen[2], Juckreiz am Augenlid, Verschlechterung der Sehschärfe[2], Blepharitis[2], Augenlidödem, Augenreizung, Tränensekretion verstärkt, Wimpernwachstum.
	Gelegentlich	Iritis[2], Bindehautödem[2], Lidschmerzen[2], anomale Sinnesempfindung des Auges[1], Asthenopie, Trichiasis[2], verstärkte Irispigmentierung[2], Retraktion des Augenlids[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.
Erkankungen 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 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
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]

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**
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]
Erkankungen 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[2]
[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 - 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
Website: 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 zweiwöchigen oralen Studien an Ratten und Mäusen hatten Bimatoprost-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Diese in mg/m^2 ausgedrückte Dosis ist um das mindestens 70-fache höher als die versehentliche Dosis einer Flasche Bimatoprost/Timolol - 1 A Pharma bei einem 10 kg schweren Kind.

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 - 1 A Pharma zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus.

Bimatoprost ist ein Wirkstoff mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostamid, 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 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 $Beta_1$- und $Beta_2$-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
Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Bimatoprost/Timolol ist derjenigen nicht unterlegen, die durch eine Zusatztherapie mit Bimatoprost (einmal täglich) und Timolol (zweimal täglich) erreicht wird.

Vorhandene Literaturdaten zu Bimatoprost/Timolol 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 von Bimatoprost/Timolol Augentropfen, Lösung bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bimatoprost/Timolol Arzneimittel
Die Bimatoprost- und Timolol-Plasmakonzentrationen wurden in einer Crossover-Studie bestimmt, in der die monotherapeutische Anwendung der beiden Komponenten bei gesunden Probanden mit Bimatoprost/Timolol 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-Monatsstudien mit Bimatoprost/Timolol Augentropfen, Lösung, 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 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_{0-24h} waren am 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 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 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

Benzalkoniumchlorid
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 Behältnisses: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen niedriger Dichte ohne Zusatzstoffe, ausgestattet mit einem Tropfer aus Polyethylen niedriger Dichte ohne Zusatzstoffe und einer Schraubkappe aus Polypropylen mit Originalitätsverschluss (TE). Jede Flasche hat ein Füllvolumen von 3,0 ml.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:
Faltschachtel mit 1 Flasche mit 3,0 ml und Faltschachtel mit 3 Flaschen mit je 3,0 ml

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@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005002.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

5. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig