

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

### **FACHINFORMATION**

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

Brimonidin/Timolol AL 2 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

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

1 ml Lösung enthält: 2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat] entsprechend 1,3 mg Brimonidin 5,0 mg Timolol als 6,8 mg Timololmaleat

##### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 10,58 mg Phosphate pro 1 ml Lösung.

Brimonidin/Timolol AL enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid pro 1 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen, Lösung.  
Klare, grünlich-gelbe Lösung.

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom oder erhöhtem Augeninnendruck, die auf lokal am Auge angewandte Betablocker unzureichend ansprechen.

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

Um eine Kontamination des Auges oder der Augentropfen zu vermeiden, darf die Tropferspitze nicht mit irgendeiner Oberfläche in Kontakt kommen.

##### *Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten)*

Es wird empfohlen, zweimal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden jeweils 1 Tropfen Brimonidin/Timolol in das/die betroffene(n) Auge(n) einzuträufeln. Bei Anwendung von mehr als einem topischen Augenarzneimittel sollten die verschiedenen Arzneimittel in Abständen von mindestens 5 Minuten eingeträufelt werden.

Wie auch bei anderen Augentropfen wird empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für 2 Minuten zu komprimieren (punktuelles Verschießen) oder die Augenlider 2 Minuten zu schließen, um eine eventuelle systemische Resorption zu reduzieren. Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation der Augentropfen erfolgen. Dies kann zu einer Reduzierung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer höheren lokalen Wirksamkeit führen.

#### *Anwendung bei Nieren- und Leberinsuffizienz*

Brimonidin/Timolol wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung solcher Patienten Vorsicht geboten.

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

Brimonidin/Timolol ist kontraindiziert bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8, 4.9).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Brimonidin/Timolol ist bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis 17 Jahren) nicht gesichert. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Asthma bronchiale oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht mit einem Herzschrittmacher kontrolliert wird, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.
- Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) erhalten.
- Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

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

Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere Kinder in der Altersgruppe von 2-7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht  $\leq 20$  kg sollten mit Vorsicht behandelt und aufgrund des häufigen Auftretens und der Schwere von Somnolenz engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Brimonidin/Timolol ist bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis 17 Jahren) nicht gesichert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

In klinischen Studien mit Brimonidin/Timolol traten bei einigen Patienten allergische Reaktionen (allergische Konjunktivitis und allergische Blepharitis) auf. Eine allergische Konjunktivitis, die typischerweise zwischen dem 3. und 9. Behandlungsmonat auftrat, wurde bei 5,2% der Patienten beobachtet und führte bei insgesamt 3,1% der Patienten zum Studienabbruch. Über allergische Blepharitis wurde gelegentlich berichtet (<1%). Bei Auftreten von allergischen Reaktionen sollte die Behandlung mit Brimonidin/Timolol beendet werden.

Es wurden verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen am Auge bei Anwendung von 0,2%iger Brimonidintartrat-Augentropfen berichtet, von denen einige in Zusammenhang mit einem Anstieg des Augeninnendrucks standen.

Wie andere lokal am Auge angewandte Arzneimittel kann Brimonidin/Timolol systemisch resorbiert werden. Eine Verstärkung der systemischen Resorption der einzelnen Wirkstoffe ist nicht beobachtet worden. Aufgrund des beta-adrenergen Wirkstoffes Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen wie bei systemisch eingesetzten Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach lokaler Anwendung am Auge ist geringer als bei systemischer Anwendung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Absorption, siehe Abschnitt 4.2.

#### *Herzerkrankungen:*

Nach Verabreichung von Timolol wurde über Herzreaktionen einschließlich, in selten Fällen, Todesfällen im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz berichtet. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie muss die Behandlung mit Betablockern kritisch überprüft und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Reizleitungszeit dürfen Betablocker bei Patienten mit AV-Block 1. Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen der Behandlung erforderlich wird, sollte dies zur Verhinderung von Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt und plötzlichem Tod - wie bei systemischen Betablockern - ausschleichend erfolgen.

#### *Gefäßkrankungen:*

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

*Atemwegserkrankungen:*

Nach Anwendung einiger ophthalmologischer Betablocker wurde über respiratorische Reaktionen einschließlich Todesfällen infolge Bronchospasmus bei Asthmatikern berichtet.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Brimonidin/Timolol mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

*Hypoglykämie/Diabetes:*

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 einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

*Hyperthyreose:*

Betablocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Brimonidin/Timolol muss bei Patienten mit metabolischer Azidose und unbehandeltem Phäochromozytom mit Vorsicht angewendet werden.

*Hornhauterkrankungen:*

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

*Andere Betablocker:*

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

*Anaphylaktische Reaktionen:*

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

*Aderhautabhebung:*

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

Bei Dialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz trat unter Behandlung mit Timolol eine ausgeprägte Hypotonie auf.

Die Anwendung von Brimonidin/Timolol AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Brimonidin/Timolol als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Brimonidin/Timolol wurde bei Patienten mit Engwinkelglaukom nicht untersucht.

#### Sonstige Bestandteile

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.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit der fixen Kombination von Brimonidin/Timolol durchgeführt. Obwohl mit Brimonidin/Timolol keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei gleichzeitiger Anwendung zentral dämpfender Mittel (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) an die theoretische Möglichkeit einer additiven oder potenzierenden Wirkung zu denken.

Wird eine ophthalmologische Betablocker-Lösung gleichzeitig mit oral angewendeten Calcium-Kanal-Blockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin angewendet, kann es zu additiven Wirkungen mit Blutdruckabfall und/oder ausgeprägter Bradykardie kommen. Darüber hinaus wurde nach Applikation von Brimonidin sehr selten (<1 von 10.000) über Fälle von Blutdruckabfall berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Brimonidin/Timolol mit systemisch angewandten blutdrucksenkenden Arzneimitteln ist daher Vorsicht geboten.

Gelegentlich wurde über eine Mydriasis aufgrund gleichzeitiger Anwendung von ophthalmologischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) berichtet. Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

Unter Betablockern kann die hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin verstärkt werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Anästhetika kann eine kompensatorische Tachykardie abschwächen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb muss der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient Brimonidin/Timolol anwendet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Brimonidin/Timolol mit jodhaltigen Kontrastmitteln oder intravenös angewendetem Lidocain ist Vorsicht geboten.

Cimetidin, Hydralazin und Alkohol können die Plasmakonzentration von Timolol erhöhen.

Es liegen keine Daten zur Konzentration zirkulierender Katecholamine nach Anwendung von Brimonidin/Timolol vor. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Abbau und die Aufnahme zirkulierender Amine beeinflussen können, wie z. B. Chlorpromazin, Methylphenidat und Reserpin, ist jedoch Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Erstanwendung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewendeten Arzneimittels (unabhängig von der Darreichungsform), das Wechselwirkungen mit  $\alpha$ -adrenergen Agonisten verursachen, oder deren Wirkung beeinflussen kann, wie z. B. Adrenorezeptor-Agonisten oder Antagonisten (z. B. Isoprenalin, Prazosin).

Obwohl mit Brimonidin/Timolol keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Prostaglandinen, Carboanhydrasehemmern und Pilocarpin an die theoretische Möglichkeit einer additiven augeninnendrucksenkenden Wirkung zu denken.

Brimonidin ist bei Patienten kontraindiziert, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) erhalten, und Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin) (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die eine Therapie mit MAO-Hemmern erhalten haben, sollten nach dem Absetzen 14 Tage warten, bevor eine Behandlung mit Brimonidin/Timolol begonnen wird.

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

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung der fixen Kombination Brimonidin/Timolol bei Schwangeren vor. Brimonidin/Timolol darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Informationen zur Reduzierung der systemischen Absorption, siehe Abschnitt 4.2.

*Brimonidin[(R,R)-tartrat]* Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Brimonidin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei hohen maternal- toxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### *Timolol*

Tierexperimentelle Studien haben bei Dosen, die signifikant höher waren als die klinisch angewandten Dosierungen, Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Epidemiologische Studien haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben, haben aber bei oraler Gabe von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen gezeigt. Darüber hinaus wurden bei Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Neugeborene sind während der ersten Lebensstage sorgfältig zu überwachen, wenn Brimonidin/Timolol in der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Entbindung angewendet wird.

### Stillzeit

#### *Brimonidin[(R,R)-tartrat]*

Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin in die Muttermilch übertritt, ein Übergang in die Milch säugender Ratten wurde jedoch nachgewiesen.

### *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.

Brimonidin/Timolol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Brimonidin/Timolol hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Brimonidin/Timolol kann vorübergehend verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Müdigkeit und/oder Schläfrigkeit verursachen und damit die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von

Maschinen beeinträchtigen. Der Patient sollte warten bis die Symptome abgeklungen sind, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Basierend auf klinischen Daten über 12 Monate waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Hyperämie der Bindehaut (bei ca. 15% der Patienten) und Augenbrennen (bei ca. 11% der Patienten). Die Nebenwirkungen waren in der Mehrzahl dieser Fälle nur geringfügig ausgeprägt und führten nur bei 3,4% bzw. 0,5% der Fälle zum Therapieabbruch.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien mit Brimonidin/Timolol berichtet:

##### *Augenerkrankungen*

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Hyperämie der Bindehaut, Augenbrennen  
Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Augenstechen, allergische Konjunktivitis, Hornhauterosion, Keratitis punctata superficialis, Augenjucken, konjunktivale Follikulose, Sehstörungen, Blepharitis, Epiphora, trockenes Auge, Absonderungen aus dem Auge, Augenschmerzen, Augenreizung, Fremdkörpergefühl

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): verminderte Sehschärfe, Bindehautödem, folliculäre Konjunktivitis, allergische Blepharitis, Konjunktivitis, Mouches volantes, Asthenopie, Photophobie, papilläre Hypertrophie, Lidschmerzen, Bindehautblässe, Hornhautödem, Hornhautinfiltrate, Glaskörperablösung

##### *Psychiatrische Erkrankungen*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Depression.

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Schläfrigkeit, Kopfschmerzen  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Schwindel, Synkope.

##### *Herzerkrankungen*

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): dekompensierte Herzinsuffizienz, Palpitationen.

##### *Gefäßerkrankungen*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Blutdruckanstieg.

##### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Rhinitis, trockene Nase.

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Mundtrockenheit  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): Geschmacksveränderung, Übelkeit, Durchfall.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Lidödem, Lidpruritus, Liderythem

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): allergische Kontaktdermatitis.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Schwächezustände.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit Markteinführung von Brimonidin/Timolol berichtet:

*Augenerkrankungen*

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen.

*Herzerkrankungen*

Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Tachykardie.

*Gefäßkrankungen*

Nicht bekannt: Blutdruckabfall.

*Hautkrankheiten*

Nicht bekannt: Gesichtserythem.

Zusätzliche unerwünschte Ereignisse, die unter einem Wirkstoff dieses Arzneimittels beobachtet wurden und möglicherweise auch unter Brimonidin/Timolol auftreten können:

*Brimonidin*

*Augenerkrankungen:* Iritis, Iridozyklitis (Uveitis anterior), Miosis.

*Psychiatrische Erkrankungen:* Schlaflosigkeit.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

Beschwerden der oberen Atemwege, Dyspnoe.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* gastrointestinale Symptome.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*

systemische allergische Reaktionen.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:* Hautreaktionen einschließlich Erytheme, Gesichtsoedeme, Pruritus (Juckreiz), Ausschlag und Vasodilatation.

In Fällen, in denen Brimonidin als Teil der medikamentösen Behandlung eines kongenitalen Glaukoms angewendet wurde, wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren), die Brimonidin erhielten, Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, Blutdruckabfall, Muskelhypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, respiratorische Depression und Apnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

Ein häufiges Auftreten und ein hoher Schweregrad von Somnolenz wurde für Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere für die Altersgruppe zwischen 2-7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht  $\leq 20$  kg, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Timolol*

Wie andere topisch applizierte Augenarzneimittel wird Brimonidin/Timolol (Brimonidintartrat/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 Anwendung ist niedriger als bei einer systemischen Anwendung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Weitere Nebenwirkungen, die bei ophthalmischen Betablockern beobachtet wurden und die möglicherweise bei Brimonidin/Timolol auftreten können, werden im Folgenden aufgeführt:

#### *Erkrankungen des Immunsystems:*

Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokaler und generalisierter Hautausschlag, Pruritus, anaphylaktische Reaktion.

#### *Stoffwechsel:*

Hypoglykämie.

#### *Psychiatrische Erkrankungen:*

Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust.  
Nicht bekannt: Halluzination.

#### *Erkrankungen des Nervensystems:*

Apoplexie, zerebrale Ischämie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie.

#### *Augenerkrankungen:*

Keratitis, Aderhautablösung nach filtrierenden Operationen (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

#### *Herzerkrankungen:*

Brustschmerzen, Ödem, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz.

#### *Gefäßerkrankungen:*

Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

Bronchospasmus (überwiegend bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung), Dyspnoe, Husten.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*  
Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Erbrechen.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*  
Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis, Hautausschlag.

*Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes:*  
Myalgie.

*Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust:*  
Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*  
Müdigkeit.

*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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Seltene berichtete Fälle von einer Überdosierung von Brimonidin/Timolol bei Menschen führten nicht zu negativen Folgen. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und unterstützend; die Atemwege des Patienten sind dabei stets offenzuhalten.

### *Brimonidin*

#### *Ophthalmologische Überdosierung (Erwachsene):*

In den erhaltenen Fällen waren die berichteten Ereignisse im Allgemeinen schon als Nebenwirkungen aufgeführt.

#### *Systemische Überdosierung durch unbeabsichtigtes Verschlucken (Erwachsene):*

Es stehen nur sehr begrenzte Informationen über eine versehentliche Einnahme von Brimonidin bei Erwachsenen zur Verfügung. Die einzige bislang berichtete Nebenwirkung war eine Hypotonie. Es wurde berichtet, dass auf die Hypotonie-Episode eine Rebound-Hypertonie folgte.

Überdosierungen nach Einnahme anderer  $\alpha_2$ -Agonisten führten zu Symptomen wie Blutdruckabfall, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Miosis, Apnoe, Hypotonie, Hypothermie, Atemwegsdepression und Krampfanfällen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Einige Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder gemeldet. Die Patienten zeigten Symptome einer zentralnervösen Depression, typischerweise temporäres Koma oder einen reduzierten Bewusstseinsgrad, Lethargie, Somnolenz, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Blässe, respiratorische Depression sowie Apnoe und bedurften intensivmedizinischer Versorgung, soweit angezeigt mit Intubation. Von allen Patienten wurde eine vollständige Erholung, meist innerhalb von 6 bis 24 Stunden, berichtet.

#### *Timolol*

Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung umfassen: Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Schwindel und Herzstillstand. In einer Studie an Patienten konnte gezeigt werden, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* Ophthalmika - Glaukommittel und Miotika - Beta- Adrenorezeptor-Antagonisten - Timolol, Kombinationen  
*ATC-Code:* S01ED51

#### Wirkungsmechanismus

Brimonidin/Timolol besteht aus zwei Wirkstoffen – Brimonidin[(R,R)-tartrat] und Timololmaleat. Diese beiden Wirkstoffe senken einen erhöhten Augeninnendruck (IOD) durch einander ergänzende Wirkungsmechanismen. Der daraus resultierende Gesamteffekt bewirkt eine im Vergleich zu den Einzelsubstanzen stärkere Augeninnendrucksenkung. Brimonidin/Timolol weist einen raschen Wirkungseintritt auf.

Brimonidin[(R,R)-tartrat] ist ein  $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptoragonist, der eine 1000-fach höhere Selektivität für den  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptor als für den  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptor besitzt. Diese Selektivität hat keine Mydriasis zur Folge, und bei xenogenen Transplantaten menschlicher Retinazellen kommt es nicht zur Vasokonstriktion in den Mikrogefäßen.

Man geht davon aus, dass Brimonidin[(R,R)-tartrat] den Augeninnendruck durch einen gesteigerten uveoskleralen Abfluss und eine Reduktion der Kammerwasserproduktion senkt.

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 Wirkungsmechanismus ist zwar nicht eindeutig geklärt, doch ist eine Hemmung der gesteigerten cAMP-Synthese infolge endogener  $\beta$ -adrenerger Stimulation wahrscheinlich.

### Klinische Wirkungen

In drei kontrollierten, klinischen Doppelblindstudien bewirkte Brimonidin/Timolol (2x täglich) eine klinisch relevante zusätzliche Senkung der mittleren Tages-IOD Werte im Vergleich zu Timolol (2x täglich) und Brimonidin (2x oder 3x täglich), jeweils als Monotherapie angewendet. In einer Studie bei Patienten, deren Augeninnendruck nach einer mindestens dreiwöchigen Anfangsphase unter einer beliebigen Monotherapie unzureichend eingestellt war, wurde während einer dreimonatigen Therapiephase unter Brimonidin/Timolol (2x täglich), Timolol (2x täglich) bzw. Brimonidin (2x täglich) eine zusätzliche Abnahme der mittleren Tages-IOD Werte um 4,5, 3,3 bzw. 3,5 mmHg verzeichnet. In dieser Studie konnte zum Zeitpunkt vor der morgendlichen Dosierung eine signifikante zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks nur im Vergleich mit Brimonidin, aber nicht mit Timolol gezeigt werden; es bestand jedoch ein positiver Trend mit Überlegenheit bei allen anderen Kontrollzeitpunkten. In den zusammengefassten Daten der anderen beiden Studien zeigte sich durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Timolol.

Darüber hinaus war die augeninnendrucksenkende Wirkung von Brimonidin/Timolol derjenigen einer kombinierten Behandlung mit Brimonidin und Timolol (jeweils 2x täglich) durchweg nicht unterlegen.

Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Brimonidin/Timolol wurde in Doppelblindstudien von bis zu 12 Monaten Dauer nachweislich aufrechterhalten.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Brimonidin/Timolol*

Die Plasmakonzentrationen von Brimonidin und Timolol wurden im Rahmen einer Cross-over-Studie bestimmt, in der die Monotherapie-Behandlungen bei gesunden Probanden mit Brimonidin/Timolol verglichen wurden. Bezüglich der Brimonidin- und Timolol-AUC-Werte bestanden zwischen Brimonidin/Timolol und den jeweiligen Monotherapie-Behandlungen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nach Applikation von Brimonidin/Timolol betragen die mittleren

maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Brimonidin 0,0327 und die von Timolol 0,406 ng/ml.

#### *Brimonidin*

Nach Anwendung von 0,2%-igen Augentropfen am menschlichen Auge sind die Brimonidin-Plasmakonzentrationen niedrig. Brimonidin wird im menschlichen Auge nicht umfangreich metabolisiert, und die Plasmaproteinbindung beträgt beim Menschen ca. 29%. Die mittlere scheinbare Halbwertszeit im systemischen Kreislauf betrug nach topischer Anwendung beim Menschen ungefähr 3 h.

Nach oraler Anwendung beim Menschen wird Brimonidin gut resorbiert und rasch eliminiert. Der größte Teil der Dosis (ca. 74%) wurde in Form von Metaboliten innerhalb von fünf Tagen über die Nieren ausgeschieden; im Urin konnte die Ausgangssubstanz nicht nachgewiesen werden. In-vitro- Studien, die an tierischem und menschlichem Lebergewebe durchgeführt wurden, lassen darauf schließen, dass der Metabolismus überwiegend durch Aldehydoxidase und über das Cytochrom-P450 erfolgt. Dieses lässt darauf schließen, dass die systemische Ausscheidung vor allem über den Leberstoffwechsel erfolgt.

Brimonidin bindet ohne unerwünschte Effekte umfangreich und reversibel an das Melanin in den Augengeweben. Beim Fehlen von Melanin erfolgt keine Akkumulation.

Brimonidin wird im menschlichen Auge nur gering metabolisiert.

#### *Timolol*

Nach Anwendung von 0,5%-igen 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. 7 h. 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**

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten wurde gut untersucht. Basierend auf den konventionellen Studien der Einzelkomponenten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Weitere Untersuchungen mit Brimonidin/Timolol zur chronischen Toxizität am Auge wiesen ebenfalls auf keine besondere Gefährdung des Menschen hin.

#### *Brimonidin*

In tierexperimentellen Untersuchungen war Brimonidin nicht teratogen, führte jedoch bei systemischen Expositionen, die etwa 37- bzw. 134-mal so hoch

waren wie unter humantherapeutischer Anwendung, bei Kaninchen zu Aborten und bei Ratten zu vermindertem postnatalem Wachstum.

### *Timolol*

In tierexperimentellen Studien führten Betablocker zu verminderter Durchblutung der Nabelschnur, vermindertem fetalem Wachstum, verzögerter Knochenbildung, erhöhtem intrauterinem Fruchttod und Tod in der Postnatalphase, waren jedoch nicht teratogen. Bei hohen maternalen Dosen wurde beim Kaninchen Embryotoxizität (Resorption) und bei Ratten fetale Toxizität (verzögerte Knochenbildung) beobachtet. In Teratogenitätsstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben orale Dosen von Timolol in bis zum 4.200fachen der täglichen humantherapeutischen Dosierung von Brimonidin/Timolol keine Hinweise auf fetale Missbildungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Benzalkoniumchlorid

Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O

Salzsäure- oder Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung

Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Anbruch: Innerhalb von 28 Tagen zu verwenden.

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

Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25°C lagern.

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

Weißer Tropfflaschen (LDPE) mit durchsichtiger Tropfenspitze (LDPE) und weißer Schraubkappe (HDPE).

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

1x 5 ml

3x 5ml

6x 5 ml

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
89150 Laichingen

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

95124.00.00

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

27.Oktober 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2020

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig