

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fixaprost 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol.

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost und 0,15 mg Timolol.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Augentropfen Lösung enthält 50 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) (Poly(oxyethylen)-40-Rizinusöl)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Leicht gelbliche und opaleszierende Flüssigkeit, nahezu partikelfrei.

pH-Wert : 5,7 – 6,2

Osmolalität: 300-340 mosmol/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fixaprost wird angewendet bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten) zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### *Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)*

Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen einmal täglich in das/die betroffene/n Auge/n.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden. Die Dosis von 1 Tropfen täglich in das/die betroffene/n Auge/n sollte nicht überschritten werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fixaprost bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

#### Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird, wie bei anderen Augentropfen auch, empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für zwei Minute zu komprimieren (punktuellem Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen der Augentropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genug Augentropfenlösung zur Behandlung beider Augen.

Nur zur Einmalanwendung.

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung, die kein Konservierungsmittel enthält. Die Lösung eines Einzeldosisbehältnisses muss sofort nach dem Öffnen am/an den betroffenen Auge/n verwendet werden. Da die Sterilität nach dem Öffnen eines Einzeldosisbehältnisses nicht aufrechterhalten werden kann, muss jeder zurückbleibende Inhalt sofort nach der Anwendung verworfen werden.

#### *Die Patienten sollten angewiesen werden:*

- den Kontakt zwischen der Tropfspitze und dem Auge oder Augenlid zu vermeiden,
- die Augentropfen unmittelbar nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehältnisses anzuwenden und den Behälter nach der Anwendung zu werfen,
- das ungeöffnete Einzeldosisbehältnis im Beutel aufzubewahren.

### 4.3 Gegenanzeigen

Fixaprost ist kontraindiziert bei Patienten mit

- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades ohne Herzschrittmacher, manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

##### Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch Fixaprost systemisch resorbiert. Wegen der betaadrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen auftreten, wie bei systemischen betaadrenergen Blockern. Nach einer topischen Anwendung am Auge ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen geringer als bei systemischer Gabe. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

##### Herzerkrankungen

Bei Patienten mit Herzerkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit einem Betablocker kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.

Wegen ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach Gabe von Timolol berichtet.

##### Gefäßkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen/Erkrankungen (z. B. schwere Verlaufsformen einer Raynaud-Krankheit oder eines Raynaud-Syndroms) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

##### Erkrankungen der Atemwege

Über Atembeschwerden einschließlich letal verlaufender Bronchospasmen bei Asthmatikern wurde nach Verabreichung von einigen ophthalmologischen Betablockern berichtet. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Fixaprost vorsichtig eingesetzt werden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

##### Hypoglykämie/ Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes sollten Betablocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

##### Hyperthyreose

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

##### Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmologische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten mit Vorsicht behandelt werden.

##### Andere Betablocker

Bei Patienten, die bereits systemisch mit Betablockern behandelt werden und zusätzlich Timolol erhalten, kann die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

##### Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5).

##### Andere Prostaglandinanaloga

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Anaphylaktische Reaktionen

Patienten unter Betablockertherapie, die laut Anamnese auf unterschiedliche Allergene mit Atopie und schwerer anaphylaktischer Reaktion reagieren, können auf eine wiederholte Exposition mit diesen Allergenen reaktiver reagieren und sprechen möglicherweise auf die üblichen Dosen Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen nicht an.

##### Choroidea-Ablösung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden Choroidea-Ablösungen nach filtrierenden Operationen beobachtet.

##### Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemischen betaagonistischen Wirkungen von beispielsweise Adrenalin blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

##### Veränderungen der Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 bis 20 % aller Patienten, die mit dem kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukt mit Konservierungsmittel bis zu 1 Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit Latanoprost Augentropfen eine verstärkte Irispigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Irides beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/ grau-braunen Irides, und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus;

es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Bei Patienten mit homogen blauen, grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine verstärkte Irispigmentierung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg bei klinischen Prüfungen mit Latanoprost nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der braunen Pigmentierung beobachtet, die daraus resultierende Farbveränderung ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Muttermale oder Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderen Stellen der Vorderkammer des Auges beobachtet, die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden.

Falls eine verstärkte Pigmentierung auftritt, kann in Abhängigkeit von der klinischen Situation die Behandlung abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen ihrer Augenfarbe zu informieren. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben.

#### Veränderungen von Augenlidern und Wimpern

In Verbindung mit der Anwendung von Latanoprost wurde über eine Dunklerfärbung der Lidhaut berichtet, die reversibel sein kann.

Latanoprost kann zu allmählichen Veränderungen von Wimpern und Flaumhaaren des behandelten Auges führen: Wimpern und Flaumhaare können länger und dicker werden und ihre Pigmentierung und Anzahl kann sich erhöhen. Außerdem kann es zu fehlgerichtetem Wachstum der Wimpern kommen. Veränderungen der Wimpern sind nach einem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Glaukom

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären oder beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille.

Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Fixaprost sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### Keratitis herpetica

Latanoprost ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandin-Analoga steht.

#### Makulaödeme

Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurden während der Behandlung mit Latanoprost hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme beobachtet. Fixaprost sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Fixaprost kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### Sonstige Bestandteile

Fixaprost enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)(Poly(oxyethylen)-40-Rizinusöl) das Hautreaktionen auslösen kann. Es liegen keine Langzeituntersuchungen über die Unbedenklichkeit dieses Hilfsstoffs vor.

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

Spezifische Arzneimittelinteraktionsstudien mit Fixaprost wurden nicht durchgeführt.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Wenn eine ophthalmologische Betablocker-Lösung zusammen mit oralen Calciumblockern, betaadrenergen Blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin gegeben wird, besteht die Möglichkeit eines additiven Effekts, der zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie führen kann.

Unter einer kombinierten Behandlung mit CYP-2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine potenzierte systemische Betablockade (mit z. B. vermindertem Herzschlag, Depression) berichtet.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können sich verstärken, wenn Fixaprost Patienten verabreicht wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen.

Mydriasis wurde gelegentlich berichtet, die aus der gleichzeitigen Anwendung eines ophthalmologischen Betablockers zusammen mit Adrenalin (Epinephrin) resultierte.

Eine hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern potenziert werden.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

###### *Latanoprost*

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

###### *Timolol*

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Bei oraler Einnahme von Betablockern haben epidemiologische Studien keine Missbildungen, jedoch das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung gezeigt. Wenn Betablocker bis zur Geburt gegeben wurde, wurden bei den Neugeborenen darüber hinaus Symptome einer Betablockade (wie z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemstörungen und Hypoglykämie) beobachtet. Wenn Fixaprost bis zur Geburt gegeben wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

Folglich darf Fixaprost in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass in der Muttermilch ausreichende Spiegel zur Erzeugung klinischer Symptome einer Betablockade beim Kind auftreten. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher darf Fixaprost bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben weder für Latanoprost noch für Timolol Hinweise auf eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität.

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

Fixaprost hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Instillation von Augentropfen kann zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten nicht Auto fahren und keine Maschine bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von Studien mit dem kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukt mit Konservierungsmittel zeigen, dass 16 bis 20 % der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die dauerhaft sein kann. 33 % der Patienten in einer 5-jährigen offenen Verträglichkeitsstudie mit Latanoprost entwickelten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind meistens vorübergehend und treten bei Verabreichung der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischen Reaktionen.

Wie auch andere topisch applizierte Ophthalmika wird Timolol in die systemische Zirkulation resorbiert. Das kann zu ähnlichen unerwünschten Wirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Nach Anwendung topischer Ophthalmika ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen niedriger als bei systemischer Gabe. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker gesehenen Nebenwirkungen ein.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit dem kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukt mit Konservierungsmittel sind im Folgenden aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden

| Systemorganklassen             | Sehr häufig<br>( $\geq 1/10$ ) | Häufig<br>( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ ) | Gelegentlich<br>( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ ) |
|--------------------------------|--------------------------------|---|--|
| Erkrankungen des Nervensystems |                                |   | Kopfschmerzen                                    |

| Systemorganklassen                                 | Sehr häufig<br>( $\geq 1/10$ ) | Häufig<br>( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )   | Gelegentlich<br>( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )  |
|--|--------------------------------|---|---|
| Augenerkrankungen                                  | Verstärkte Irispigmentierung   | Augenschmerzen, Irritationen des Auges (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl) | Erkrankung der Hornhaut, Konjunktivitis, Blepharitis, Hyperämie des Auges, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes |                                |   | Hautausschlag, Juckreiz   |

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen von Fixaprost wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder der vorhandenen Literatur berichtet.

Für Latanoprost sind dies:

**Tabelle 2 zu Nebenwirkungen: Latanoprost**

| Systemorganklasse  | Nebenwirkungen  |
|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen:                     | Keratitis herpetica   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Schwindel   |
| Augenerkrankungen  | Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte Anzahl); Keratitis punctata, periorbitales Ödem; Iritis; Uveitis; Makulaödem, einschließlich zystoides Makulaödem; trockenes Auge, Keratitis, Hornhautödem; Hornhauterosion; Trichiasis; Iriszyste; Photophobie; Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lids, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulkus führen, Augenlidödem; lokal begrenzte Hautreaktion auf den Augenlidern; Pseudophthalmion der Bindehaut des Auges; Dunklerfärbung der Lidhaut |
| Herzkrankungen   | Angina pectoris; instabile Angina pectoris; Palpitationen   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Übelkeit, Erbrechen   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Myalgie, Arthralgie   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Brustschmerzen  |

Für Timolol sind das:

**Tabelle 3 zu Nebenwirkungen: Timololmaleat (Anwendung am Auge)**

| Systemorganklasse  | Nebenwirkungen  |
|--|---|
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Systemische allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Ausschlag, Pruritus   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Hypoglykämie  |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Gedächtnisverlust, Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Halluzinationen  |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Zerebrovaskuläre Zwischenfälle, zerebrale Ischämie, Schwindel, vermehrte Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope  |
| Augenerkrankungen  | Ablösung der Choroidea nach einer filtrierenden Operation (siehe Abschnitt 4.4), Hornhauterosion, Keratitis, Diplopie, reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, Anzeichen und Symptome von okulärer Irritation (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränen und Rötung), trockene Augen, Ptosis, Blepharitis, verschwommenes Sehen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | Tinnitus  |
| Herzkrankungen   | Herzstillstand, Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Stauungsinsuffizienz, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmien, Bradykardie, Ödeme, Palpitationen   |
| Gefäßkrankungen  | Kalte Hände und Füße, Hypotonie, Raynaud-Syndrom  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehendem bronchospastischen Leiden), Husten, Dyspnoe  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dysgeusie, Dyspepsie, Übelkeit   |

| Systemorganklasse  | Nebenwirkungen  |
|--|---|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Hautausschlag, psoriasisartiger Ausschlag, Verschlechterung von Psoriasis, Alopezie |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | Myalgie   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Asthenie, Müdigkeit   |

#### 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**

Daten zur Überdosierung von Fixaprost am Menschen liegen nicht vor.

##### Symptome

Symptome einer systemischen Überdosierung mit Timolol sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Außer okulären Reizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

##### Behandlung

Bei Auftreten von Symptomen einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend sein.

Falls dieses Arzneimittel unbeabsichtigt verschluckt wurde, könnte folgende Information von Nutzen sein:

Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

Magenspülung, falls erforderlich.

Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert.

Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 bis 10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Diese Symptome waren mild bis mittelschwer und verschwanden ohne Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum; Betablocker; Timolol-Kombinationen, ATC-Code: S01ED51

##### Wirkmechanismus

Fixaprost enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Augeninnendrucksenkung als jede Substanz einzeln verabreicht.

Latanoprost, ein Prostaglandin-F<sub>2α</sub>-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Zusätzlich wurde beim Menschen eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses (Abnahme des trabekulären Abflusswiderstandes) beschrieben. Latanoprost hat keinen signifikanten Effekt auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. Mittels Fluoreszenzangiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte.

Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein beta-1- und beta-2-adrenerger (nichtselektiver) Rezeptorblocker ohne signifikante intrinsische sympathomimetische, direkt myokardial dämpfende oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene beta-adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke für Plasmaproteine nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die Durchblutung des Auges.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

#### Klinische Wirkung:

In Studien zur Dosisfindung bewirkte das kombinierte Latanoprost/Timolol Referenzprodukt mit Konservierungsmittel deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen IOD verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie verabreicht. In zwei kontrollierten klinischen Doppelblindstudien über 6 Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung des kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukts mit Konservierungsmittel bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mm Hg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer 2- bis 4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mm Hg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mm Hg bei dem kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukt mit Konservierungsmittel, 2,0 mm Hg bei Latanoprost und 0,6 mm Hg bei Timolol (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung der jeweiligen Studie über weitere 6 Monaten hielt die drucksenkende Wirkung des kombinierten, konservierten Latanoprost/Timolol Referenzproduktes an.

Vorhandene Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollte bei der Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance mit einbezogen werden.

Es sollte beachtet werden, dass Studiendaten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung des kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukts mit Konservierungsmittel tritt innerhalb 1 Stunde ein, und die maximale Wirkung ist nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

#### Klinische Unbedenklichkeit und Wirksamkeit

In einer dreimonatigen, randomisierten, für den Prüfer verblindeten Studie, wurde Fixaprost ohne Konservierungsmittel mit dem Referenzprodukt mit Konservierungsmittel (Latanoprost/Timolol 50 Mikrogramm/5 mg pro ml) an 242 Patienten mit okulärer Hypertonie oder mit Offenwinkelglaukom verglichen, bei denen bestätigt wurde, dass eine Monotherapie zur Kontrolle der Symptome nicht ausreichend ist. Vor Studienbeginn wurden die Patienten über mindestens 2 Monate mit dem Referenzprodukt oder einem Generikum (Fixkombination von Latanoprost/Timolol 50 Mikrogramm/5 mg pro ml mit Konservierungsmittel) behandelt und kontrolliert.

Der primäre Endpunkt der Studie war die durchschnittliche Änderung des Augeninnendrucks im Vergleich zu Behandlungsbeginn an Tag 84.

An Tag 84 betrug die Reduktion des Augeninnendrucks durch Fixaprost -0,49 mmHg und war damit ähnlich zur Reduktion unter dem kombinierten Referenzprodukt mit Konservierungsmittel (Latanoprost/Timolol 50 Mikrogramm/5 mg pro ml).

| Betroffenes Auge (mITT-Gruppe)      |  | Fixaprost                                     | Referenzprodukt                               |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Ausgangswerte (D0)                  | n<br>Mittelwert ± SD                   | 124<br>15,6 ± 2,1                             | 112<br>15,7 ± 2,1                             |
| D84                                 | n<br>Mittelwert ± SD                   | 122<br>15,1 ± 2,4                             | 110<br>15,2 ± 2,2                             |
| Änderung des Mittelwerts (D0 – D84) | n<br>Mittelwert ± SD<br>[95% CI]       | 122<br><b>-0,49 ± 1,80</b><br>[-0,81 ; -0,17] | 110<br><b>-0,49 ± 2,25</b><br>[-0,92 ; -0,07] |
| Statistische Analyse                | Angepasster Mittelwert ± SE<br>[95%CI] | <b>0,01 ± 0,25</b><br><b>[-0,48; 0,50]</b>    |   |

CI= Konfidenzintervall (confidence interval); N= Anzahl der behandelten Patienten (number of patients in treatment group); mITT=modified intent-to-treat; n= Anzahl der Patienten, für die die Daten ausgewertet wurden (number of patients with data); SE= Standardfehler (standard error); SD= Standardabweichung (standard deviation)

In dieser dreimonatigen Studie wurden für Fixaprost keine unerwünschten Wirkungen am Auge berichtet, außer denen, die bereits unter der Behandlung mit dem mit Benzalkoniumchlorid konservierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukt dokumentiert worden sind.

Bei Fixaprost traten an Tag 84 im Vergleich zum Referenzprodukt sowohl weniger subjektive Beschwerden bei der Instillation auf (Irritation/Brennen/Stecken: 20,5 % vs 41,8 %, p<0,001; Jucken: 4,9 % vs 13,9 %, p=0,010) als auch weniger subjektive Beschwerden im Laufe des Tages, unabhängig von der Instillation (Irritation/Brennen/Stecken: 7,4 % vs 12,7 %, p=0,094; Jucken: 1,6 % vs 13,6 %, p<0,001). Einige wenige systemische unerwünschte Wirkungen wurden beobachtet, die für Timolol bereits berichtet worden sind, allerdings noch nicht aus klinischen Studien mit dem Referenzprodukt Latanoprost/Timolol mit Konservierungsmittel (siehe Abschnitt 4.8). Diese unerwünschten Wirkungen, die mit unbekannter Häufigkeit aufgetreten sind, sind: Dysgeusie, Arrhythmie, Müdigkeit.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Latanoprost

#### Resorption

Latanoprost ist eine Isopropylester-Prodrug, die pharmakologisch an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse zur Säure in der Kornea wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Kornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert.

#### Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15 -30 ng/ml) etwa 2 Stunden nach topischer Anwendung von Latanoprost allein erreicht wird. Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasmaclearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 17 Minuten führt. Nach topischer Verabreichung am Auge beträgt die systemische Bioverfügbarkeit etwa 45 %. Die Plasmaproteinbindung der Säure von Latanoprost beträgt 87 %.

#### Biotransformation und Elimination

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

### Timolol

#### Resorption und Verteilung

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird bei topischer Applikation der Augentropfen nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 Mikrogramm/Tag) erreicht.

#### Biotransformation

Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut.

#### Elimination

Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

### Kombiniertes Latanoprost/Timolol Referenzprodukt mit Konservierungsmittel

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 – 4 Stunden nach Verabreichung des kombinierten Latanoprost/Timolol Referenzprodukts mit Konservierungsmittel jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe sind gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten kein Risiko für den Menschen. Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Kornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa dem 100-Fachen der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren.

Bei Ratten zeigte Timolol keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität, bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen.

#### Okuläre Toxizität

Die Anwendung am Auge von Fixaprost Augentropfen bei Tieren zweimal täglich über 28 Tage zeigte keinerlei lokale oder systemisch toxische Wirkungen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

Sorbitol (Ph. Eur.)

Macrogol 4000

Carbomer 974P

Natriumedetat (Ph.Eur)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Beutels: Einzeldosisbehältnisse innerhalb von einem Monat verwenden.

Nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehältnisses: verwenden Sie dieses sofort und werfen Sie das Einzeldosisbehältnis unmittelbar nach der Anwendung.

Die ungeöffneten Einzeldosisbehältnisse im geöffneten Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Einzeldosisbehältnisse (LDPE) mit jeweils 0,2 ml Augentropfen, die in einem Beutel (Polyethylen/Aluminium/Polyester) verpackt sind.

Packungsgrößen: 30 (6 x 5) oder 90 (18 x 5) Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires THEA  
12, rue Louis Blériot  
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2  
Frankreich

### Örtlicher Vertreter

Théa Pharma GmbH  
Ernst-Reuter-Platz 2  
10587 Berlin

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

98589.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.07.2018

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig