

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**BETOPTIC S Augensuspension**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 2,5 mg Betaxolol (in Form von 2,80 mg Betaxololhydrochlorid)  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Suspension enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weiß bis farblose Augensuspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des intraokularen Drucks bei chronischem Weitwinkelglaukom und okulärer Hypertension. BETOPTIC S Augensuspension kann alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten zur Senkung des Intraokular drucks eingesetzt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Kinder und Jugendliche*

Für die Anwendung bei Kindern liegen nur begrenzt Daten vor (Details siehe Abschnitt **5.1**). Die Glaukombehandlung bei Kindern sollte nur durch einen Spezialisten erfolgen. Augenärzte, die eine Behandlung pädiatrischer Patienten mit Betaxolol Augentropfen Suspension in Betracht ziehen, sollten die Risiken und Vorteile gründlich gegeneinander abwägen. Der Verabreichung von BETOPTIC S Augensuspension sollte eine detaillierte pädiatrische Anamnese und Untersuchung zur Ermittlung eventueller systemischer Anomalien vorausgehen. Eine gezielte Dosisempfehlung lässt sich auf Grund der begrenzten Daten nicht geben. Wenn der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt, wird empfohlen, einmal täglich das Präparat anzuwenden. Reicht dies nicht aus, um den intraokularen Druck wirksam zu beherrschen, ist eine vorsichtige Dosissteigerung auf maximal 2 Tropfen täglich pro betroffenem Auge in Erwägung zu ziehen. Bei zweimonatiger Anwendung täglich wird ein Abstand von 12 Stunden empfohlen. Die Patienten und insbesondere Neugeborene sind für 1 bis 2 Stunden sorgfältig in der Klinik zu beobachten und bis zu einer chirurgischen Intervention engmaschig auf okuläre und systemische Wirkungen zu überwachen.

##### *Erwachsene (inkl. Ältere) und Kinder und Jugendliche (von 1 Woche bis 18 Jahren)*

Zweimal täglich (morgens und abends) 1 Tropfen BETOPTIC S Augensuspension in den Bindehautsack des erkrankten Auges/der erkrankten Augen eintropfen.

Es kann einige Wochen dauern bis sich die augendrucksenkende Wirkung von BETOPTIC S Augensuspension eingestellt hat. Eine gründliche Überwachung der Glaukumpatienten wird

empfohlen. Eine abschließende Bewertung und Wirkkontrolle des augendrucksenkenden Effekts sollte erst nach ca. einmonatiger Behandlung vorgenommen werden.

Wird keine ausreichende Wirkung erzielt, kann mit anderen Glaukomtherapeutika, wie etwa Miotika, Pilocarpin, Adrenalin (Epinephrin), Prostaglandin-Analoga und/oder Carboanhydrasehemmern kombiniert werden.

Es wurden keine generellen Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

Wenn ergänzende Augenmedikationen eingesetzt werden, sollte zwischen den einzelnen Anwendungen eine Wartezeit von 5 bis 10 Minuten eingehalten werden.

*Anwendung von BETOPTIC S Augensuspension bei Kontaktlinsenträgern*  
siehe Abschnitt 4.4

#### Art der Anwendung:

Zur Anwendung am Auge

BETOPTIC S Augensuspension dient ausschließlich der Anwendung im Bindehautsack.

Durch 2-minütiges Verschließen des Tränenkanals oder Schließen der Augenlider wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann systemische Nebenwirkungen vermindern und die lokale Wirksamkeit verbessern.

Die Spitze der Flasche bleibt bis zum Öffnen der Packung steril.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Spitze der Flasche weder das Auge noch die umgebende Gesichtspartie berühren soll, da sonst die Augentropfen kontaminiert werden können. Vor Gebrauch gut schütteln.

Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für zwei Minuten geschlossen werden. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen. Flasche nach Gebrauch fest schließen.

#### Umstellung von anderen ophthalmischen Betablockern/Antiglaukomatosa auf Betaxolol:

Der Wechsel von einem anderen Betablocker auf BETOPTIC S Augensuspension ist ohne weiteres möglich, wobei das bisherige Betablocker-Präparat direkt durch BETOPTIC S Augensuspension ersetzt wird.

Bei Monotherapie mit einem anderen antiglaukomatösen Wirkstoff sollte die Initialmedikation am Tag der Umstellung beibehalten und zusätzlich ein Tropfen BETOPTIC S Augensuspension zweimal täglich verabreicht werden. Am folgenden Tag wird die bisherige Medikation abgesetzt und nur noch BETOPTIC S Augensuspension angewandt.

Bei Umstellung von mehreren anderen Glaukompräparaten auf BETOPTIC S Augensuspension muss die Therapie individuell angepasst werden. Die Dosierung der anderen Antiglaukomatosa sollte schrittweise reduziert oder die Anwendung abgesetzt werden. Die Anpassung sollte nur jeweils einen Wirkstoff betreffen und in Intervallen von nicht weniger als einer Woche vorgenommen werden.

#### Dauer der Anwendung :

Bei erhöhtem Augeninnendruck muss eine Therapie zeitlebens erfolgen. Die Dauer der Behandlung ist zeitlich nicht begrenzt.

Bei Kindern liegen begrenzt Daten (siehe Abschnitt 5.1) mit einer maximalen Anwendungsdauer von bis zu 3 Monaten vor.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, anderen Betablockern oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankungen, inklusive schweres Asthma bronchiale oder schweres Asthma bronchiale in der Anamnese, schwere chronisch – obstruktive Lungenerkrankung (COPD).
- Sinus Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sino-atrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades ohne Schrittmacherkontrolle, symptomatische Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

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

#### Allgemein

Nur zur Anwendung am Auge bestimmt. Nicht injizieren oder einnehmen.

#### Systemisch

Wie andere topisch angewendete ophthalmologische Wirkstoffe wird Betaxolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils, Betaxolol, können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Wirkstoffen, die Betablocker enthalten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer ophthalmologischer Applikation ist geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit Keratoconjunctivitis sicca und chronischer Augenentzündung.

#### Herzerkrankungen

Die Therapie mit Betablockern sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotension kritisch beurteilt werden und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf die Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen beobachtet sowie auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Bei den ersten Anzeichen einer Herzinsuffizienz sollte die Behandlung mit BETOPTIC S Augensuspension abgesetzt werden.

Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

#### Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. schwere Form der Raynaud-Erkrankung oder des Raynaud-Syndroms) sollen mit Vorsicht behandelt werden.

### Atemwegserkrankungen

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmus bei Asthmapatienten nach Anwendung von manchen ophthalmischen Beta-Blockern berichtet. Patienten mit leichtem/mittelschwerem bronchialen Asthma, auch in der Anamnese, oder leichter/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Auch wenn nach Provokationstests an einigen dieser Patienten keine unerwünschten Einflüsse von ophthalmologisch angewendetem Betaxolol auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung festgestellt wurden, kann die Möglichkeit solcher Wirkungen auf die Atemwege bei Überempfindlichkeit gegenüber Betablockern nicht ausgeschlossen werden.

### Hypoglykämie/Diabetes

Beta-Blocker sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Beta-Blocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können. Der Blutzuckerspiegel muss kontrolliert werden.

### Thyreotoxikose

Beta-Blocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreoidose maskieren. Daher müssen Patienten, bei denen der Verdacht auf Entwicklung einer Thyreotoxikose besteht, umsichtig geführt werden, da ein abruptes Absetzen beta-adrenerger Rezeptorenblocker eine thyreotoxische Krise auslösen kann.

### Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Beta-Blocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden.

### Andere Beta-Blocker

Der Effekt auf den intraokulären Druck oder die bekannten Effekte einer systemischen Beta-Blockade können potenziert werden, wenn Betaxolol an Patienten verabreicht wird, die bereits eine Therapie mit systemischen Beta-Blockern erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Die Verwendung von zwei topischen beta-blockierenden Wirkstoffen wird nicht empfohlen. (siehe Abschnitt 4.5.)

### Anaphylaktische Reaktionen

Unter der Betablockertherapie sprechen Patienten mit bekannter Atopie oder einer Vorgeschichte schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei wiederholter Exposition auf diverse Allergene stärker auf diese an und reagieren möglicherweise nicht mehr auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen übliche Dosis Adrenalin.

### Ablösung der Chorioidea

Fälle von Aderhauthebung wurden bei Anwendung von wässriger Supprimierungstherapie (z.B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsverfahren berichtet.

### Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen, beispielsweise von Adrenalin, verhindern. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient Betaxolol erhält. Vor einer Allgemeinanästhesie sollte ein langsames Ausschleichen von beta-adrenergen Rezeptorenblockern in Erwägung gezogen werden, da die Beta-Blockade die Reaktionsfähigkeit des Herzens auf beta-adrenergisch vermittelte sympathische Reflexstimuli vermindert.

### Muskelschwäche

Berichten zufolge potenziert die Blockade beta-adrenerger Rezeptoren eine Muskelschwäche im Sinne bestimmter myasthenischer Symptome (z. B. Diplopie, Ptosis, generalisierte Schwäche).

### Engwinkelglaukom

Bei Patienten mit Engwinkelglaukom besteht das Ziel der Akutbehandlung in der Wiederöffnung des Winkels durch Pupillenkonstriktion mithilfe eines Miotikums. BETOPTIC S Augensuspension hat keinen oder einen nur geringen Effekt auf die Pupille; daher sollte das Produkt bei Engwinkelglaukom zur Senkung des erhöhten Intraokulardrucks zusammen mit einem Miotikum angewendet werden.

### Zerebrovaskuläre Insuffizienz

Aufgrund des potentiellen Einflusses von Betablockern auf Blutdruck und Puls ist das Präparat mit Vorsicht bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz anzuwenden. Bei ersten Anzeichen für eine reduzierte Hirndurchblutung sollte eine alternative Behandlungsform in Erwägung gezogen werden.

### Kontaktlinsen

BETOPTIC S Augensuspension enthält Benzalkoniumchlorid, das Reizungen verursachen und nachweislich zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen kann. Jeder Kontakt der Augentropfen mit weichen Linsen ist zu vermeiden. Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihre Kontaktlinsen vor dem Eintropfen von BETOPTIC S Augensuspension herauszunehmen und frühestens 15 Minuten nach Anwendung des Produkts wieder einzusetzen.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, das zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen kann, wenn ophthalmische Beta-Blocker gemeinsam mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (inkl. Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin verabreicht werden.

Gelegentlich wurden Fälle von Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurden.

- Eine engmaschige Beobachtung des Patienten wird empfohlen, wenn gleichzeitig mit einem beta-adrenergen Rezeptorenblocker Substanzen, wie z. B. Reserpin, verabreicht werden, die die Katecholamin-Verfügbarkeit senken, da additive Effekte und die Entwicklung einer Hypotonie und/oder Bradykardie möglich sind, die zu Schwindelgefühl, Synkopen oder orthostatischer Hypotonie führen können.
- Bei gleichzeitiger Gabe mit topischen Miotika und/oder systemisch verabreichten Carboanhydrasehemmern, kann sich die IOD-senkende Wirkung von BETOPTIC S Augensuspension potenzieren.
- Zwar hat BETOPTIC S Augensuspension in Monotherapie keine oder nur eine geringe Wirkung auf die Pupillengröße, jedoch wurde bei gleichzeitiger Gabe von Betaxolol und Adrenalin in einigen Fällen ein mydriatischer Effekt beschrieben.

- Die gemeinsame Verabreichung von ophthalmischen Betablockern und Digitalis oder Calciumkanal-Antagonisten kann sich additiv auf eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit auswirken.
- Aufgrund einer gegenseitigen Stoffwechselhemmung kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern und Phenothiazin-Präparaten zur additiven Blutdrucksenkung kommen.
- Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika steigern. Durch Betablocker können die Anzeichen einer Hypoglykämie maskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Betaxolol bei schwangeren Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. Betaxolol sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zur oralen Anwendung von Betablockern zeigen keine Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin. Außerdem wurden bei Neugeborenen klinische Zeichen und Symptome einer Betablockade beobachtet (z.B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie), wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Bei Anwendung von Betaxolol bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

### Stillzeit

Betablocker treten in die Muttermilch über und können daher potentiell schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen auslösen. Die therapeutische Dosierung von Betaxolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Betaxolol auf die Fertilität vor.

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

Wie bei allen Augensuspensionen können vorübergehendes Verschwommensehen oder Sehstörungen die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, einschränken.

Wenn es zu Verschwommensehen nach dem Eintropfen kommt, kann der Patient erst wieder ein Fahrzeug lenken bzw. Maschinen bedienen, wenn sein normales Sehvermögen wiederhergestellt ist.

Zu Verschwommensehen kommt es vor allem zu Beginn der Behandlung, nach Umstellung der Medikation und bei Alkoholgenuß.

## 4.8 Nebenwirkungen

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel, wird Betaxolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Beta-Blockern beobachtet werden.

Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein die innerhalb der Klasse der ophthalmischen Beta-Blocker gesehen werden.

In klinischen Prüfungen wurden als häufigste unerwünschte Wirkung vorübergehende Augenbeschwerden mit BETOPTIC S Augensuspension in Verbindung gebracht.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach folgenden Kategorien klassifiziert: **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** ( $< 1/10.000$ ) oder **nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Meldungen der Nebenwirkungen stammen aus klinischen Prüfungen und Spontanberichten nach Inverkehrbringen des Produktes.

Systemorganklassen	MedDRA bevorzugte Bezeichnung(Vers. 11.0)
<i>Erkrankung des Immunsystems</i>	<i>nicht bekannt</i> : Systemische allergische Reaktionen inklusive Angioödem*, Urtikaria*, lokale und generalisierte Ausschläge*, Pruritus*, anaphylaktische Reaktion*, Überempfindlichkeit*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	<i>nicht bekannt</i> : Hypoglykämie*
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	<i>selten</i> .: Schlafstörungen, Angstzustände <i>nicht bekannt</i> : Schlaflosigkeit*, Albträume*, Gedächtnisverlust*, Depression*
Erkrankungen des Nervensystems	<i>häufig</i> : Kopfschmerzen <i>selten</i> : Synkope <i>nicht bekannt</i> : Schwindelgefühl, Schlaganfall*, cerebrale Ischämie*, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia Gravis*, Benommenheit*, Parästhesien*,



Augenerkrankungen	<p><i>sehr häufig:</i> Augenbeschwerden (wie Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung v.a. unmittelbar nach Applikation) häufig erhöhte Tränenproduktion, Verschwommensehen</p> <p><i>selten:</i> Hornhauterkrankungen, Keratitis punctata, Keratitis, Photophobie, unterschiedliche Pupillengröße, Augentrockenheit, Pruritus, Fremdkörpergefühl, Augenreizung, , Hornhautverfärbung, Hyperämie, Konjunctivitis, Blepharitis, eingeschränktes Sehvermögen, Augenschmerzen, Asthenopie, Blepharospasmus, Augensekret, Lidrandverkrustung, Augenentzündung, Bindehautbeschwerden, Bindehautödem</p> <p><i>selten:</i> Katarakt</p> <p><i>nicht bekannt:</i> choroidale Ablösung der Choroidea nach Filtrations-Operation* (siehe Abschnitt 4.4). Verminderte Sensitivität der Kornea*, Hornhauterosion*, Ptosis*, Diplopie*, Liderythem</p>
Herzerkrankungen	<p><i>selten:</i> Bradykardie, Tachykardie</p> <p><i>nicht bekannt:</i> Arrhythmie, Brustschmerzen*, Palpitationen*, Ödeme*, dekompensierte Herzinsuffizienz*, AV-Block*, Herzstillstand*, Herzinsuffizienz*.</p>
Gefäßerkrankungen	<p><i>gelegentlich:</i> Hypotonie, Rhinitis</p> <p><i>selten:</i> Husten, Rhinorrhoe</p> <p><i>nicht bekannt:</i> Raynaud´s Phänomen*, kalte Hände und Füße*</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p><i>selten:</i> Asthma, Dyspnoe</p> <p><i>nicht bekannt:</i> Bronchospasmen* (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), Husten*.</p>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<p><i>gelegentlich:</i> Übelkeit</p> <p><i>selten:</i> Geschmacksstörungen</p> <p><i>nicht bekannt:</i> Dyspepsie*, Diarrhoe*, Mundtrockenheit*, Bauchschmerzen*, Erbrechen*.</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p><i>selten:</i> Alopezie, Dermatitis, Ausschlag</p> <p><i>nicht bekannt:</i> Periorbitalödem, psoriasiforme Ausschläge* oder Verschlimmerung von Psoriasis*, Hautausschläge*</p>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	<p><i>nicht bekannt:</i> Myalgie*</p>
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	<p><i>nicht bekannt:</i> Sexuelle Dysfunktion*, verminderte Libido*</p>

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>nicht bekannt</i> : Asthenie, Müdigkeit*
--	---

\*Diese Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern beobachtet und können möglicherweise auch bei BETOPTIC S Augensuspension auftreten.

### **Erläuterungen zu bestimmten unerwünschten Wirkungen**

#### Systemische Nebenwirkungen

Da topisch applizierte beta-adrenerge Rezeptorenblocker möglicherweise auch systemisch resorbiert werden, können Nebenwirkungen, die bei systemischer Verabreichung beta<sub>1</sub>-adrenerger Rezeptorenblocker beobachtet werden, auch bei topischer Anwendung auftreten. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören: Bradykardie, verlangsamte AV-Überleitung oder Verstärkung eines bestehenden AV-Blocks, Hypotonie, Herzinsuffizienz, kalte und zyanotische Extremitäten, Raynaud-Phänomen, Parästhesien der Extremitäten, Verstärkung einer bestehenden Claudicatio intermittens, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Halluzinationen, Psychosen, Verwirrung, Impotenz, Schwindelgefühl, Schlafstörungen, Depressionen, Alpträume, Magendarmbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bronchospasmen bei Patienten mit Bronchialasthma oder asthmatischen Beschwerden in der Vorgeschichte, Hauterkrankungen, speziell Ausschläge und Augentrockenheit. Betablocker können die Anzeichen einer Thyreotoxikose oder einer Hypoglykämie maskieren. Es wurde ein Anstieg von antinukleären Antikörpern (ANA) beobachtet; die klinische Bedeutung ist jedoch unklar.

#### Pädiatrische Population

Im Allgemeinen entspricht das Nebenwirkungsprofil bei Kindern jenem von Erwachsenen.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Bei okulärer Überdosierung Auge(n) mit Wasser oder Kochsalzlösung (Natriumchloridlösung 0,9 %) ausspülen. Bei versehentlicher oraler Einnahme können Maßnahmen angebracht sein, die einer weiteren Resorption entgegenwirken (Magenspülung). Als häufigste Symptome einer Überdosierung kommt es bei systemisch wirkenden Betablockern zu Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akuter Herzinsuffizienz. In diesem Falle ist die Therapie abzusetzen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologica: Antiglaukomatosa und Miotika, ATC-Code: S01E D02

BETOPTIC S Augensuspension ist ein ophthalmisches Antiglaukomatosum. Betaxolol ist ein kardioselektiver Betablocker. Es handelt sich um einen  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptorenblocker ohne relevante membranstabilisierende (lokanästhetische) Wirkung. Betaxolol zeigt keine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA).

Ein erhöhter Intraokulardruck stellt einen der wesentlichen Risikofaktoren für glaukomatöse Gesichtsfeldausfälle dar. Je höher der Augendruck, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Sehnervschädigung und eines Gesichtsfeldverlusts. Bei Anwendung am Auge senkt Betaxolol unabhängig von einem bestehenden Glaukom sowohl den erhöhten als auch den normalen Intraokulardruck. Tonographische Befunde und fluorphotometrische Untersuchungen des Kammerwassers belegen, dass ein niedriger Intraokulardruck mit einer Senkung der Kammerwasserproduktion einhergeht. Der *Wirkeintritt* lässt sich für Betaxolol im Allgemeinen innerhalb von 30 Minuten feststellen; das *Wirkmaximum* wird normalerweise 2 Stunden nach topischer Verabreichung erreicht. Mit einer Einzelgabe wird eine 12-stündige Senkung des Intraokulardrucks erzielt.

Daten aus einer kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom (n=25) und einer weiteren Studie mit Patienten mit okulärer Hypertension (n=10) lassen erkennen, dass im Vergleich zu dem nicht-selektiven Betablocker Timolol eine Betaxolol-Therapie keinen negativen Effekt auf die Blutversorgung des Sehnervs hat. Betaxolol erhält oder verbessert sogar die okuläre Blutzufuhr/Perfusion.

Sicherheit und IOD-senkende Wirkung von BETOPTIC S Augensuspension wurden in einer dreimonatigen multizentrischen, aktiv kontrollierten Doppelblindprüfung bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen. Es wurde BETOPTIC S Augensuspension 0,25% gegenüber TIMOLOL Augengel 0,25% als auch gegenüber TIMOLOL Augengel 0,5% getestet. Die jüngsten Probanden waren zwischen einer Woche und einem Jahr alt, die ältesten zwischen 4 und 6 Jahre. Insgesamt erhielten 35 Patienten BETOPTIC S Augensuspension 0,25% und 36 Patienten TIMOLOL Augengel 0,25% und 36 Patienten TIMOLOL Augengel 0,5%. Dabei war das Nebenwirkungsprofil von BETOPTIC S Augensuspension dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar (Details siehe 4.8).

Aus präklinischen Studien geht hervor, dass die lokale okuläre Verabreichung von Betaxolol keinen oder einen nur geringen Effekt auf die Pupillenkonstriktion und einen nur minimalen Effekt auf Lungen- und Herz-Kreislaufparameter hat (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Aufgrund der Polarität von Betaxolol kann es zu Augenbeschwerden kommen. In BETOPTIC S Augensuspension werden die Betaxolol-Moleküle durch Ionenbindung an Amberlite (Austauschharz) gebunden. Nach dem Eintropfen werden die Betaxolol-Moleküle durch Natriumionen des Tränenfilms substituiert. Der Austausch vollzieht sich innerhalb mehrerer Minuten, was die Verträglichkeit von BETOPTIC S Augensuspension verbessert.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkung von Betaxolol tritt innerhalb von 30 Minuten nach Applikation ein. Ein Wirkungsmaximum wird nach 2 Stunden erreicht. Eine einmalige Applikation reduziert den intraokularen Druck für bis zu 12 Stunden.

Nach lokaler okulärer Gabe wird Betaxolol 0,5% systemisch bei mittleren Plasma-Höchstkonzentrationen von  $1,1 \pm 0,8$  ng/ml resorbiert. Systemische Resorption und Symptome derselben Nebenwirkungen wie nach oraler Betaxolol-Gabe sind möglich (siehe 4.8 Nebenwirkungen).

### Resorption

Nach oraler oder intravenöser Gabe sinken die Betaxolol-Plasmakonzentrationen mit einer terminalen Halbwertszeit von 15 bis 16 Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 80%. Nach einer oralen Dosis von 20 mg wurde eine mittlere Höchstkonzentration im Plasma von ca. 46ng/ml nach 4 Stunden erreicht. Die Wirkstoffkonzentrationen im Plasma steigen proportional zur Dosis. Nach einwöchiger topisch okulärer Anwendung der Betaxolol – Lösung 0,5% bei gesunden Probanden lagen die Plasma-Höchstkonzentrationen des Wirkstoffs im Verteilungsgleichgewicht bei etwa 1 ng/ml oder weniger.

### Verteilung

Nach topischer okulärer Mehrfachgabe an pigmentierte Kaninchen wurden die höchsten okulären Konzentrationen im Kammerwasser, in Iris/Ziliarkörper und der Netzhaut gefunden, wobei im Verteilungsgleichgewicht mittlere Höchstkonzentrationen von 776,32500 bzw. 18ng/g nachgewiesen wurden. Es wurde gezeigt, dass die Exposition der Netzhaut und anderer posterior Gewebe sowohl durch lokale Resorption als auch durch Rückverteilung aus dem systemischen Kreislauf bedingt ist. Die Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs waren niedrig (3ng/ml oder weniger).

### Biotransformation

Beim Menschen wird Betaxolol primär zu zwei Carbonsäure-Derivaten verstoffwechselt: das eine entsteht durch die Elimination der Cyclopropyl-Methyl-Gruppe und Hydroxylierung des verbleibenden endständigen Kohlenstoffatoms mit nachfolgender Oxidierung dieses Alkohols (24% Dosis). Das andere Derivat wird durch Oxidation von Alpha-Kohlenstoff zur Isopropylamino-Einheit gebildet, die eliminiert wird (35% der Dosis). Die Phase-II-Transformation von Betaxolol und seine Metaboliten durch Konjugationsreaktionen ist zu vernachlässigen.

### Elimination

Betaxolol wird primär mit dem Urin ausgeschieden (80%-90%). Dabei werden 16% der Dosis als Ausgangssubstanz und der verbleibende Anteil als die beiden Hauptmetaboliten sowie in geringem Umfang als Nebenmetaboliten eliminiert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### *Präklinische Pharmakologie:*

Die periphere gefäßrelaxierende Wirkung von Betaxolol wurde in einer In-vivo-Studie an Hunden nachgewiesen, während die gefäßrelaxierende Wirkung und der Calciumkanal-Antagonismus von Betaxolol in mehreren In-vivo-Studien dokumentiert wurden, für die

sowohl nicht-okuläre wie okuläre Gefäße im Ratten-, Meerschweinchen-, Kaninchen, Hunde-, Schweine- und Rindermodell herangezogen wurden. Die neuroprotektive Wirkung von Betaxolol wurde sowohl in vivo wie in vitro anhand von Kaninchen-Netzhäuten, Kulturen des Rattenkortex und Netzhautkulturen von Hühnern belegt.

#### Teratogenität

In nichtklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden Effekte ausschließlich bei einer Exposition beobachtet, die weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

Nach oralen Gaben von über 12 mg/kg KG Betaxolol an Kaninchen und 128 mg/kg KG Betaxolol an Ratten ergaben sich Hinweise auf einen substanzbedingten postimplantativen Fruchttod. Betaxolol zeigte jedoch weder teratogene Effekte, noch kam es bei subtoxischer Dosierung zu anderen unerwünschten Wirkungen auf die Reproduktion.

#### Kanzerogenität

Die lebenslange Verabreichung von oralem Betaxolol an Mäuse, in Dosen von 6, 20 oder 60 mg/kg/Tag und an Ratten, in Dosen von 3, 12 oder 48 mg/kg/Tag, ließ keinerlei kanzerogenes Potential erkennen.

#### Mutagenität

In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Tests an Bakterien- und Säugetierzellen zeigte Betaxolol keinerlei mutagene Wirkungen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Benzalkoniumchlorid  
Amberlite  
Dinatrium-Edetat  
N-Lauroylsarcosin  
Borsäure  
Polyacrylsäure  
Mannitol  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre  
4 Wochen nach Anbruch nicht mehr verwenden.

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

Nicht unter 5 °C und über 25 °C lagern.  
Im der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

DROP-TAINER<sup>®</sup>-Flasche aus LDPE mit 5 ml Suspension mit einem Polypropylen-Schraubverschluss.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-20898

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. April 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Jänner 2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

06/2017

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig