

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LUMIGAN® 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 0,1 mg Bimatoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein ml Lösung enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird empfohlen, einmal täglich abends einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung sollte nicht häufiger als einmal täglich erfolgen, weil eine häufigere Verabreichung die augeninnendrucksenkende Wirkung vermindern kann.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LUMIGAN bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

LUMIGAN wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Lebererkrankung oder anormalen Alaninaminotransferase(ALT)-, Aspartataminotransferase(AST)- und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatte Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung über 24 Monate keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion.

Art der Anwendung

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

LUMIGAN 0,1 mg/ml ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen zuvor eine Nebenwirkung von Benzalkoniumchlorid vermutet wurde, die zu einem Behandlungsabbruch geführt hat.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augen

Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Prostaglandinanaloga-assoziierten Periorbitopathie (PAP) und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit LUMIGAN beobachtet wurden. Einige dieser Veränderungen können bleibend sein und ein eingeschränktes Blickfeld sowie – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung wurde gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$) über ein zystisches Makulaödem berichtet. LUMIGAN sollte daher nur mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödem (z. B. aphake Patienten, pseudophake Patienten mit Ruptur des hinteren Kapselsacks) angewendet werden.

Bei Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung gab es seltene Spontanberichte über eine Reaktivierung früher vorhandener Hornhautinfiltrate oder Augeninfektionen. LUMIGAN sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte erheblicher Virusinfektionen des Auges (z. B. Herpes simplex) oder Uveitis/Iritis mit Vorsicht angewendet werden.

LUMIGAN wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, mit neovaskulärem und mit entzündlich bedingtem Glaukom, mit Winkelblockglaukom, mit kongenitalem Glaukom sowie mit Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Haut

In Bereichen, in denen LUMIGAN-Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, LUMIGAN nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass Flüssigkeit über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Atemwege

LUMIGAN wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion untersucht. Während die Informationen zu Patienten mit anamnestisch bekanntem Asthma oder COPD begrenzt sind, gab es nach der Markteinführung Berichte über eine Verschlechterung von Asthma, Dyspnoe oder COPD sowie Berichte über Asthma. Die Häufigkeit dieser Symptome ist nicht bekannt. Patienten mit COPD, Asthma oder einer durch andere Ursachen eingeschränkten Atemfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Kardiovaskuläres System

LUMIGAN wurde bei Patienten mit AV-Block 2. und 3. Grades oder bei unkontrollierter kongestiver Herzinsuffizienz nicht untersucht. Es gab eine begrenzte Zahl an Spontanberichten über Bradykardie oder Hypotonie nach Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung. LUMIGAN sollte bei Patienten mit Prädisposition für niedrige Herzfrequenz oder niedrigen Blutdruck mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Informationen

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension haben gezeigt, dass die häufigere Exposition des Auges gegenüber mehr als einer Bimatoprost-Dosis täglich die IOD-senkende Wirkung vermindern kann (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die LUMIGAN in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

LUMIGAN 0,1 mg/ml enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid (200 ppm), das von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden kann. Durch das Vorhandensein von Benzalkoniumchlorid kann es auch zu Augenreizungen und Verfärbung weicher Kontaktlinsen kommen. Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen herausgenommen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.

Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid, welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Da LUMIGAN 0,1 mg/ml 200 ppm Benzalkoniumchlorid enthält (4-fach höhere Menge als in Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung), ist bei Patienten mit Sicca-Syndrom, bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut und bei Patienten, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden, Vorsicht angezeigt. Solche Patienten müssen darüber hinaus bei längerer Anwendung überwacht werden.

Es gab Berichte von bakterieller Keratitis bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen mit topischen Ophthalmika. Diese Behältnisse waren von Patienten, die in den meisten Fällen an einer gleichzeitig vorliegenden Augenerkrankung litten, versehentlich kontaminiert worden. Bei Patienten mit Riss des Epithels der Augenoberfläche besteht ein höheres Risiko für die Entstehung einer bakteriellen Keratitis.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit dem Auge oder dessen Umgebung in Berührung kommt, um eine Verletzung des Auges und eine Kontamination der Lösung zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Wechselwirkungen sind beim Menschen nicht zu erwarten, da die systemischen Konzentrationen von Bimatoprost nach der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung, am Auge extrem niedrig sind ($< 0,2$ ng/ml). Bimatoprost wird durch mehrere Enzyme und Stoffwechselwege metabolisiert, und in präklinischen Studien wurden keine Wirkungen auf die arzneistoffmetabolisierenden Enzyme in der Leber beobachtet.

In klinischen Studien fanden sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung mit verschiedenen ophthalmologischen Beta-Re-

zeptorenblockern keine Anzeichen von Wechselwirkungen.

Der gleichzeitige Gebrauch von LUMIGAN und anderen Glaukom-Therapeutika, die keine topischen Beta-Rezeptorenblocker sind, wurde während der Behandlung eines Glaukoms mit LUMIGAN als Zusatzmedikation nicht untersucht.

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension besteht die Gefahr, dass die IOD-senkende Wirkung von Prostaglandinanaloga (z.B. LUMIGAN) vermindert wird, wenn sie in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Bimatoprost bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen maternal-toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

LUMIGAN sollte in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimatoprost beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bimatoprost in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit LUMIGAN zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Bimatoprost auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor.

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

LUMIGAN hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls es nach dem Eintropfen zu vorübergehend verschwommenem Sehen kommt, sollte wie auch bei anderen Augenarzneimitteln der Patient warten, bis er wieder klar sieht, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer 12-monatigen klinischen Phase-III-Studie traten bei etwa 38 % der mit LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung, behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Bindehauthyperämie (meistens geringgradig bis leicht und von nicht-entzündlicher Natur) bei 29 % der Patienten. Etwa 4 % der Patienten in der 12-monatigen Studie brachen die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Aus klinischen Studien mit LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung oder nach Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend:

In Tabelle 1 sind sehr häufige ($\geq 1/10$), häufige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentliche ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); seltene ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr seltene ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannte (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich LUMIGAN können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfurche, Ptose, Enophthalmus, Augenlidretraktion, Rückbildung von Dermatochalasis und Sichtbarkeit der Sklera oberhalb des Unterlids führen können. Die Veränderungen sind in der Regel leicht, können bereits einen Monat nach Beginn der Behand-

lung mit LUMIGAN auftreten und können möglicherweise das Blickfeld einschränken, selbst wenn der Patient selbst dies nicht bemerkt. PAP wird auch mit periokulärer Hauthyperpigmentierung oder -verfärbung und Hypertrichose in Zusammenhang gebracht. Alle Veränderungen wurden als teilweise oder vollständig reversibel berichtet, sobald die Behandlung abgesetzt oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Hyperpigmentation der Iris

Eine verstärkte Irispigmentierung ist wahrscheinlich bleibend. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melaninergehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeitwirkungen einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar. Typischerweise erstreckt sich die braune Pigmentierung im Pupillenbereich konzentrisch in Richtung des Irisrandes und die gesamte Iris oder Teile davon werden bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentation der Iris nach Anwendung von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung, 0,5 %.

Tabelle 1. Liste aller Nebenwirkungen mit LUMIGAN-Formulierungen (Multidosis und Einzeldosis)

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Nebenwirkung</u>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Schwindelgefühl
<i>Augenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Bindehauthyperämie, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	Häufig	Keratitis punctata, Augenreizung, Augenschmerzen, Erythem des Augenlids, Augenlidpruritus
	Gelegentlich	Asthenopie, verschwommenes Sehen, Erkrankung der Bindehaut, Bindehautödem, Hyperpigmentation der Iris, Madarosis, Augenlidödem
	Nicht bekannt	Pigmentierung der Augenlider, Makulaödem, trockenes Auge, Augenfluss, Augenödem, Fremdkörpergefühl im Auge, Tränensekretion verstärkt, Augenbeschwerden, Photophobie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Nicht bekannt	Asthma, Asthma-Verschlechterung, COPD-Exazerbation und Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich	Übelkeit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Häufig	Hauthyperpigmentierung, Hypertrichose
	Gelegentlich	Trockene Haut, Augenlidrandverkrustung, Pruritus
	Nicht bekannt	Hautverfärbung (periokulär)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Irritation an der Instillationsstelle
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Hypertension

Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung, 1,5 % (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 2) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

In klinischen Studien wurden mehr als 1 800 Patienten mit LUMIGAN 0,3 mg/ml behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von LUMIGAN 0,3 mg/ml in Phase III als Monotherapie und als Zusatzmedikation am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren:

- Wachstum der Augenwimpern bei bis zu 45 % im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 7 % im 2. Jahr und 2 % im 3. Jahr
- Bindehauthyperämie (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nicht-entzündlicher Natur) bei bis zu 44 % im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 13 % im 2. Jahr und 12 % im 3. Jahr
- Augenjucken bei bis zu 14 % der Patienten im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 3 % im 2. Jahr und 0 % im 3. Jahr. Weniger als 9 % der Patienten brachen die Behandlung im ersten Jahr wegen eines unerwünschten Ereignisses ab und die Inzidenz zusätzlicher Studienabbrüche durch Patienten lag im 2. und 3. Jahr bei 3 %.

In Tabelle 2 sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die mit LUMIGAN 0,3 mg/ml berichtet wurden. Die Tabelle enthält auch Nebenwirkungen, die bei beiden Formulierungen, aber mit unterschiedlicher Häufigkeit, aufgetreten sind. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mittelstark ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend: Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Berichtete Nebenwirkungen bei phosphathaltigen Augentropfen

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierung unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei einigen Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, was bei Anwendung am Auge auch nicht zu erwarten ist.

Tabelle 2. Liste weiterer Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
<i>Augenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Augenjucken, Wimpernwachstum
	Häufig	Hornhauterosion, Brennen der Augen, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Verschlechterung der Sehschärfe, Asthenopie, Bindehautödem, Fremdkörpergefühl, Trockenheit der Augen, Augenschmerzen, Photophobie, Tränen der Augen, Augenfluss, Sehstörung/verschwommenes Sehen, verstärkte Irispigmentierung, Dunkelverfärbung der Wimpern
	Gelegentlich	Netzhautblutung, Uveitis, zystisches Makulaödem, Iritis, Blepharospasmus, Augenlidretraktion, periorbitales Erythem
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Hypertension
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Gelegentlich	Hirsutismus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich	Asthenie
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Leberfunktionstest anomal

Im Fall einer Überdosierung sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Falls LUMIGAN versehentlich oral eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: In Studien hatten, bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an Ratten und Mäusen, Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis, ausgedrückt in mg/m², ist um das mindestens 210-Fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Anwendung des Inhalts einer Flasche LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika - Antiglaukompräparate und Miotika – Prostaglandin-Analoga – Bimatoprost - ATC-Code: S01EE03

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveoskleralen Abflusses. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt ungefähr vier Stunden nach der ersten Anwendung und erreicht nach ungefähr 8–12 Stunden eine maximale Wirkung. Die Wirkung hält mindestens über 24 Stunden an.

Bimatoprost ist eine Substanz mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostaglandin, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α}) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostaglandinen,

nach. Die Struktur des Prostaglandinrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert.

Klinische Wirksamkeit

Während einer 12-monatigen Pivot-Studie bei Erwachsenen mit LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung unterschieden sich die mittleren Tages-IOD-Werte, die bei jedem Besuch während des 12-monatigen Studienzeitraums gemessen wurden, im Tagesverlauf um nicht mehr als 1,1 mmHg und lagen nie über 17,7 mmHg.

LUMIGAN 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung enthält BAK in einer Konzentration von 200 ppm.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von LUMIGAN bei Patienten mit Offenwinkelglaukom mit Pseudoexfoliations- und Pigmentglaukom sowie mit chronischem Winkelblockglaukom mit Patent-Iridotomie vor.

Klinisch relevante Wirkungen auf die Herzfrequenz und den Blutdruck wurden in den klinischen Studien nicht festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LUMIGAN bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bimatoprost penetriert *in vitro* gut durch die menschliche Cornea und Sklera. Bei der Anwendung am Auge bei Erwachsenen ist die systemische Exposition gegenüber Bimatoprost sehr gering, wobei eine Akkumulation ausbleibt. Nach einmal täglicher Gabe von je einem Tropfen 0,3 mg/ml Bimatoprost in beide Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung die Plasmaspitzenpiegel erreicht, innerhalb von 1,5 Stunden nach der Anwendung sank die Konzentration im Blut unter die

Nachweisgrenze (0,025 ng/ml). Die Durchschnittswerte von C_{max} und AUC_{0-24h} waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng · h/ml). Dies lässt darauf schließen, dass sich in der ersten Woche der Anwendung am Auge ein Fließgleichgewicht der Bimatoprost-Konzentration eingestellt hatte.

Verteilung

Die Verteilung von Bimatoprost ins Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Fließgleichgewicht 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei ca. 88 %.

Biotransformation

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

Elimination

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

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung, lag die mittlere AUC_{0-24h} bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit 0,0634 ng · h/ml signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng · h/ml). Diese Beobachtung ist jedoch klinisch nicht relevant, weil bei Älteren ebenso wie bei Jüngeren die systemische Exposition nach Anwendung am Auge sehr gering war. Es fanden sich keine Anzeichen einer Akkumulation von Bimatoprost im Blut, und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten gleich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition angesehen wurden. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen $\geq 0,3$ mg/ml über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung, sowie durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnete, reversible, dosisabhängige periokuläre Effekte beobachtet. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten, und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wurde. Es wurden keine Funktions- oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet,

und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Bimatoprost erwies sich in einer Reihe von Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* als weder mutagen noch kanzerogen.

Bei Ratten, die bis zu 0,6 mg/kg/Tag Bimatoprost (mindestens das 103-Fache der zu erwartenden Exposition beim Menschen) erhielten, fanden sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. In Studien zur Embryonal- und Fetalentwicklung bei Mäusen und Ratten wurden unter Dosierungen, die mindestens das 860-Fache bzw. das 1700-Fache der humantherapeutischen Dosis betragen, zwar Aborte, aber keine Entwicklungsstörungen, beobachtet. Diese Dosierungen führten zu systemischen Expositionen, die mindestens um das 33-Fache bzw. 97-Fache höher lagen, als die Exposition bei beabsichtigter humantherapeutischer Anwendung. In Peri-/Postnatal-Studien bei Ratten führten bei $\geq 0,3$ mg/kg/Tag (mindestens das 41-Fache einer Exposition bei beabsichtigter humantherapeutischer Anwendung) toxische Wirkungen bei den weiblichen Tieren zu verkürzter Gestationszeit, Fetustod, und vermindertem Körpergewicht der Jungtiere. Neurologisch bedingte Verhaltensänderungen wurden bei den Jungtieren nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure oder Natriumhydroxid
(zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus weißem, lichtundurchlässigem LDPE, mit Polystyrol-Schraubdeckel. 3 ml Füllvolumen pro Flasche.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich: Faltschachtel mit 1 oder 3 Flaschen mit 3 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/02/205/003
EU/1/02/205/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:
07. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

