

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bimatoprost Stulln 0,3 mg/mL
Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 mL Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konservierungsmittelfreie Augentropfen, Lösung.

Klare, farblose Lösung, praktisch frei von Partikeln.

Die Lösung hat einen pH-Wert von etwa 7,3. Die Osmolarität der Lösung beträgt ungefähr 300 mOsm/kg.

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 Bimatoprost bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Bimatoprost 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 Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase (ALT)-, Aspartataminotransferase (AST)- und/oder

Bilirubin-Ausgangswerten hatte Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel über 24 Monate keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion.

Art der Anwendung

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinanderliegen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 Bimatoprost 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 3 Monaten betrug die Häufigkeit einer verstärkten Irispigmentierung mit einer konservierungsmittelfreien Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung 0,3%.

Nach Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel wurde gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) über ein zystoides Makulaödem berichtet. Bimatoprost 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 (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel gab es seltene Spontanberichte über eine Reaktivierung

früher vorhandener Hornhautinfiltrate oder Augeninfektionen.

Bimatoprost sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte erheblicher Virusinfektionen des Auges (z. B. Herpes simplex) oder Uveitis/Iritis mit Vorsicht angewendet werden.

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

Atemwege

Bimatoprost 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

Bimatoprost 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 (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel. Bimatoprost sollte bei Patienten mit Prädisposition für niedrige Herzfrequenz oder niedrigen Blutdruck mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Informationen

Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie 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 Bimatoprost in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga anwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

Patienten, die bei Kontakt mit Silber überempfindlich reagieren, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, da die aus dem Behältnis abgegebenen Tropfen Spuren von Silber enthalten können.

Bimatoprost wurde nicht bei Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen. Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen herausgenommen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Arzneimittelwechselwirkungen sind beim Menschen nicht zu erwarten, da die systemischen Konzentrationen von Bimatoprost nach der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel 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 Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel mit verschiedenen ophthalmologischen Beta-Rezeptorenblockern keine Anzeichen von Arzneimittelwechselwirkungen.

Der gleichzeitige Gebrauch von Bimatoprost und anderen Glaukom-Therapeutika als topischen Beta-Rezeptorenblockern wurde während der Behandlung mit Bimatoprost als Zusatzmedikation nicht untersucht.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es 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).

Bimatoprost 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 sezerniert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Bimatoprost 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

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

4.8 Nebenwirkungen

In einer dreimonatigen klinischen Studie traten bei etwa 29% der mit einer konservierungsmittelfreien Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und von nicht entzündlicher Natur), die bei 24% der Patienten auftrat, und Augenjucken, das bei 4% der Patienten auftrat. Etwa 0,7% der Patienten in der mit einer konservierungsmittelfreien Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung behandelten Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen in der 3-Monats-Studie ab.

Aus klinischen Studien mit einer konservierungsmittelfreien Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung oder im Zeitraum nach der

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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), gelegentliche ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); 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.

Tabelle 1

Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
Häufig	Keratitis punctata, Reizung der Augen, Fremdkörpergefühl, Trockenheit der Augen, Augenschmerzen, Augenjucken, Wimpernwachstum, Augenlid- Erythem
Gelegentlich	Asthenopie, konjunktivales Ödem, Lichtscheu, verstärkte Lakrimation, verstärkte Irispigmentierung, verschwommenes Sehen, Augenlid-Pruritus, Augenlidödem
Nicht bekannt	Augenfluss, Augenbeschwerden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Asthma, Asthma-Verschlechterung, COPD-Verschlechterung, Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hauthyperpigmentierung (periokular)
Gelegentlich	Ungewöhnliches Haarwachstum

Nicht bekannt	Hautverfärbung (periokular)
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Bluthochdruck

In klinischen Studien wurden mehr als 1800 Patienten mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel 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 Vorkommnisse auf 7% im 2. Jahr und 2% im 3. Jahr,
- Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nicht-entzündlicher Natur) bei bis zu 44% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Vorkommnisse auf 13% im 2. Jahr und 12% im 3. Jahr.
- Augenjucken bei bis zu 14% der Patienten im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Vorkommnisse auf 3% im 2. Jahr und 0% im 3. Jahr.

Weniger als 9% der Patienten brachen die Behandlung im ersten Jahr wegen einer unerwünschten Wirkung ab und die Inzidenz zusätzlicher Studienabbrüche von Patienten lag im 2. und 3. Jahr bei 3%.

In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die während einer 12-monatigen klinischen Studie mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel aufgetreten sind, jedoch häufiger berichtet wurden als bei einer konservierungsmittelfreien Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

Tabelle 2

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen

Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Augenjucken, Wimpernwachstum
Häufig	Asthenopie, konjunktivales Ödem, Lichtscheu, Tränen der Augen, verstärkte Irispigmentierung; verschwommenes Sehen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Augenlid-Pruritus

Zusätzlich zu den bei Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (konservierungsmittelfreie Formulierung) aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die bei Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel aufgetreten sind. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

Tabelle 3

Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindel
Augenerkrankungen	
Häufig	Hornhauterosion, Brennen der Augen, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Verschlechterung der Sehschärfe, Ausfluss aus dem Auge, Sehstörungen, Dunkelfärbung der Wimpern
Gelegentlich	Netzhautblutung, Uveitis, zystoides Makulaödem, Iritis, Blepharospasmus, Retraktion des Augenlids
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Bluthochdruck
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	periorbitales Erythem

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	auffällige Leberfunktionswerte

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich Bimatoprost Stulln® 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfurche, Ptosis, Enophthalmus, Retraktion des Augenlids, Rückbildung von Dermatochalasis und Sichtbarkeit der Sklera oberhalb des Unterlids führen können. Die Veränderungen sind in der Regel leicht, können bereits einen Monat nach Beginn der Behandlung mit Bimatoprost Stulln® 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung auftreten und können möglicherweise das Blickfeld einschränken, selbst wenn der Patient selbst dies nicht bemerkt. PAP wird auch mit periokulärer Hauthyperpigmentierung oder Verfärbung und Hypertrichose in Zusammenhang gebracht. Alle Veränderungen wurden jedoch als teilweise oder vollständig reversibel berichtet, sobald die Behandlung abgesetzt oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Hyperpigmentierung der Iris

Eine verstärkte Irispigmentierung ist wahrscheinlich bleibend. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeitwirkungen einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar. Typischerweise erstreckt sich die braune Pigmentierung im Pupillenbereich konzentrisch in Richtung des Irisrandes und die gesamte Iris oder Teile davon werden bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentierung der Iris nach Anwendung von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 0,5 %. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 1,5 % (siehe Abschnitt 4.8, Tabelle 2) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

Berichtete Nebenwirkungen phosphathaltiger Augentropfen

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut

im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Im Fall einer Überdosierung von Bimatoprost sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Falls Bimatoprost versehentlich eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: In Kurzzeitstudien bei oraler Verabreichung (durch Sondenerütterung) an Ratten und Mäusen hatten Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag Bimatoprost in Kurzzeitstudien keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis ist mindestens um das 22-Fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts von 4 Flaschen Bimatoprost Stulln® 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Prostaglandinanaloga, 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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) 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 und Sicherheit

In einer 12-monatigen klinischen Studie (doppelblind, randomisiert, parallele Gruppen) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer konservierungsmittelfreien Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel verglichen.

Eine konservierungsmittelfreie Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung erzielte bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension im schlechteren Auge eine Nicht-Unterlegenheit bzgl. des IOD-senkenden Effektes gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel.

Eine konservierungsmittelfreie Formulierung von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung erzielte auch einen vergleichbaren IOD-senkenden Effekt bezogen auf den gemittelten IOD-Wert beider Augen an jeder der Folgeuntersuchungen in den Wochen 2, 6 und 12 wie Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel.

Während einer 12-monatigen Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel als Monotherapie bei Erwachsenen, im Vergleich mit Timolol, lag die mittlere Senkung des morgendlichen (08:00) Augeninnendrucks gegenüber dem Ausgangswert zwischen -7.9 und -8.8 mmHg. Zu jedem Kontrollzeitpunkt differierten die mittleren Tages-IOD Werte, die während der 12-monatigen Therapie gemessen wurden, um nicht mehr als 1,3 mmHg am Tag und lagen nie über 18,0 mmHg.

In einer 6-monatigen klinischen Studie mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, im Vergleich mit Latanoprost, wurde eine statistisch überlegene Senkung des morgendlichen mittleren IOD-Wertes (zwischen -7,6 bis -8,2 mmHg für Bimatoprost gegenüber -6,0 bis -7,2 mmHg für Latanoprost) zu allen Kontrollzeitpunkten während der Studie beobachtet. Hyperämie der Bindehaut, Wachstum der Augenwimpern und Augenjucken waren zwar mit Bimatoprost statistisch signifikant häufiger als mit Latanoprost, die Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Wirkungen

waren jedoch niedrig und zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern lag die mittlere Senkung des morgendlichen (08:00) Augeninnendrucks unter einer Kombinationstherapie aus Beta-Rezeptorenblocker und mit Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung (im Mehrdosen-Behältnis) mit Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel zwischen -6,5 und -8,1 mmHg.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Offenwinkelglaukom mit Pseudoexfoliations- und Pigmentglaukom sowie mit chronischem Winkelblockglaukom mit Nd:YAG-Laser-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 Bimatoprost bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch 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 Belastung durch Bimatoprost sehr gering, wobei eine Wirkstoffakkumulation ausbleibt. Nach einmal täglicher Gabe von je einem Tropfen Bimatoprost 0,3 mg/mL 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 $AUC_{0-24 h}$ 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 angewendeten Dosis über den Urin und 25% der Dosis über die Fäzes ausgeschieden. Die nach intravenöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut 1,5 l/h/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Applikation von Bimatoprost 0,3 mg/mL Augentropfen, Lösung lag die mittlere $AUC_{0-24\text{ h}}$ 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

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. 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 Veränderungen 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 Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet, und der den periokulären Veränderungen zugrundeliegende Mechanismus 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 einer systemischen Belastung, die mindestens um das 33-fache bzw. 97-fache höher lag, als die systemische Belastung bei humantherapeutischer Anwendung am Auge. In Peri-/Postnatal-Studien bei Ratten führten bei $\geq 0,3$ mg/kg/Tag (mindestens das 41-fache einer systemischen Belastung humantherapeutischen Anwendung am Auge) toxische Wirkungen bei den weiblichen Tieren zu verkürzter Gestationszeit, Fötustod, und vermindertem Körpergewicht der Jungtiere. Neurologisch bedingte Verhaltensänderungen wurden bei den Jungtieren jedoch nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat $7\text{ H}_2\text{O}$, Citronensäure-Monohydrat, Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch nur 28 Tage verwenden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalflasche aufbewahren und das Fläschchen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Novelia®-System, Flasche aus Polyethylen niedriger Dichte, verschlossen mit Tropfeinsatz und Kappe (Polyethylen hoher Dichte und Silikon). Silikon ist Teil des Behältnismaterials und kommt mit der Lösung in Kontakt.

Packungsgrößen:

Originalpackung: 1 Tropfflasche mit 3 ml Augentropfen

Originalpackung: 3 x 1 Tropfflasche mit 3 ml Augentropfen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Stulln GmbH

Werksstraße 3
92551 Stulln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

98243.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.03.2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.07.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig