ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BIMATOPROST PHARMATHEN 0,1 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 0,1 mg Bimatoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Ein ml Lösung enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid.
Ein ml Lösung enthält 0,95 mg Phosphat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.
Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

pH: 6,8–7,8
Osmolalität: 290 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 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.

BIMATOPROST PHARMATHEN 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 Prostaglandinanalog-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 Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen wurde gelegentlich (≥ 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 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. Herpex 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 PHARMATHEN-Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum. Daher ist es wichtig, BIMATOPROST PHARMATHEN 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. BIMATOPROST PHARMATHEN 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 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 verwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

BIMATOPROST PHARMATHEN 0,1 mg/ml Augentropfen enthalten das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden und diese verfärben kann. Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen herausgenommen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.

Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid (BAK), welches häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika eingesetzt wird, Keratitis punctata und/oder toxische ulzerierende Keratitis auslösen kann. Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen, bei Patienten mit geschädigter Hornhaut und bei Patienten, die mehrere BAK-haltige Augentropfen anwenden mit Vorsicht angewendet werden.
Bei längerer Anwendung sollten die Patienten 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.

Arzneimittelwechselwirkungen sind beim Menschen nicht zu erwarten, da die systemischen Konzentrationen von Bimatoprost nach der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 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 Arzneistoffe metabolisierenden Enzyme in der Leber beobachtet.

In klinischen Studien fanden sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 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 PHARMATHEN) vermindert wird, wenn sie in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

BIMATOPROST PHARMATHEN 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 PHARMATHEN 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 PHARMATHEN hat vernachlässigbaren 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

In einer 12-monatigen klinischen Phase-III-Studie traten bei etwa 38 % der mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperämie der Bindehaut (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 einer unerwünschten Reaktion ab.

Aus klinischen Studien mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 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 (≥ 1/10), häufige (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentliche (≥ 1/1.000 bis < 1/100), seltene (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr seltene (< 1/10.000) und nicht bekannte (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die

Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich	Kopfschmerzen
	nicht bekannt	Schwindel
Augenerkrankungen	sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	häufig	Keratitis punctata, Reizung der Augen, Jucken der Augen, Wimpernwachstum, Augenschmerzen, Augenlid-Erythem, Augenlid-Pruritus
	gelegentlich	Asthenopie, verschwommenes Sehen, Bindehauterkrankung, Bindehaut-Ödem, Überpigmentierung der Iris, Madarose, Augenlid-Ödem
	nicht bekannt	Pigmentierung der Augenlider, Makulaödem, trockenes Auge, Ausfluss aus dem Auge, Augenödem, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkte Tränensekretion, Augenbeschwerden, Photophobie
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt	Asthma, Asthma-Verschlechterung, COPD-Verschlechterung, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hauthyperpigmentierung, Hypertrichose
	gelegentlich	Trockene Haut, Verkrustung des Rands des Augenlids, Pruritus
	nicht bekannt	Hautverfärbung (periokulär)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Reizung an der Stelle des Einträufelns

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)

Prostaglandinanaloga einschließlich BIMATOPROST PHARMATHEN 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 PHARMATHEN 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.

In klinischen Studien wurden mehr als 1.800 Patienten mit Bimatoprost 0,3 mg/ml behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml in Phase III als Monotherapeutikum 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
- Hyperämie der Bindehaut (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 einer unerwünschten Reaktion 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 Bimatoprost 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.

Tabelle 2

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
	gelegentlich	Schwindel

Augenerkrankungen	sehr häufig	Augenjucken, Wimpernwachstum
	häufig	Hornhauterosion, Brennen der Augen, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Verschlechterung der Sehschärfe, Asthenopie, konjunktivales Ödem, Fremdkörpergefühl, Trockenheit der Augen, Augenschmerzen, Lichtscheu, Tränen der Augen, Ausfluss aus dem Auge, Sehstörungen/verschwommenes Sehen, verstärkte Irispigmentierung, Dunkelfärbung der Wimpern
	gelegentlich	Netzhautblutung, Uveitis, zystoides Makulaödem, Iritis, Blepharospasmus, Retraktion des Augenlids, periorbitales Erythem
Gefäßerkrankungen	häufig	Bluthochdruck
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Hirsutismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich	Asthenie
Untersuchungen	häufig	auffällige Leberfunktionswerte

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 das
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, 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 oral eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: Bei zweiwöchiger oraler Verabreichung an

Ratten und Mäusen hatten Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis, ausgedrückt in mg/m^2, ist um das mindestens 210-Fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer Flasche Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 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 uveo-skleralen 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 Prostamid, 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 Prostamiden, nach. Die Struktur des Prostamidrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert.

Während einer 12-monatigen Pivotstudie bei Erwachsenen mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen 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.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von BIMATOPROST PHARMATHEN 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 unter 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 0,3 mg/ml Bimatoprost in beide Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung die Plasmaspitzenspiegel 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 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 lag die mittlere $AUC_{0-24\,h}$ 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 ≥ 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 zugrunde liegende 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 1.700-Fache der humantherapeutischen Dosis betrugen, 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 ≥ 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, Fetustod, und vermindertem Körpergewicht der Jungtiere. Neurologisch bedingte Verhaltensänderungen wurden bei den Jungtieren jedoch nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Natriumphosphat dibasisches Heptahydrat
Citronensäure-Monohydrat
Salzsäure oder Natriumhydroxid, konzentriert (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.
4 Wochen nach der ersten Öffnung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße, undurchsichtige LDPE-Fläschchen für Augentropfen, die 3 ml der ophthalmischen Lösung enthalten, verschlossen mit einem weißen, undurchsichtigen LDPE-Stopfenapplikator und einem weißen HDPE / LDPE-Deckel mit einem Originalitätssiegel.

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

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion Street
Pallini 15351
Athen, Griechenland
Tel: 0030 210 66 04 300
Fax: 0030 210 66 66 749
Email: info@pharmathen.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

94840.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21/10/2016

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]