TRB

Iricryn 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iricryn 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost.
Jeder Tropfen enthält ungefähr 0,0087 mg Bimatoprost.
Jede Flasche enthält 3 ml oder 9 ml Lösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Phosphate.
Jeder ml Lösung enthält 0,95 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Transparente, farblose Lösung
pH – Wert: 6,8 – 7,8
Osmolalität: 280 – 320 mOsmol/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 anomalen 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

Zur Anwendung am Auge.

Iricryn ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsstoffe enthält.

Bei nasolakrimaler Okklusion oder 2-minütigem Schließen der Augenlider wird die systemische Absorption reduziert. Dies kann zu einer Abnahme der systemischen Nebenwirkungen und einer Zunahme der lokalen Aktivität führen.

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

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 Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen (mit Konservierungsmittel) 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. 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-Lösung 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. 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 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. Patienten, die Bimatoprost in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga anwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

Bimatoprost wurde bei Patienten mit Kontaktlinsen nicht untersucht. Kontaktlinsen sollten vor der Instillation entfernt werden und können 15 Minuten nach der Verabreichung wieder eingesetzt werden.

Patienten mit einer Kontaktüberempfindlichkeit gegen Silber in der Vorgeschichte sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, da abgegebene Tropfen Spuren von Silber enthalten können.

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 arzneistoffmetabolisierenden Enzyme in der Leber beobachtet.

In klinischen Studien fanden sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen (konservierungsmittelhaltige Formulierungen) 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. Iricryn) 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).

Iricryn 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 Iricryn 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

Iricryn 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 dreimonatigen klinischen Studie traten bei etwa 29 % der mit Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis 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 Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis (konservierungsmittelfreie Formulierung) behandelten Gruppe brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen in der 3-Monats-Studie ab. Aus klinischen Studien mit Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis (konservierungsmittelfreie Formulierung) 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 (≥ 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)
Prostaglandinanaloga einschließlich Iricryn 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 Iricryn 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 (im Mehrdosenbehältnis) behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Mehrdosenbehältnis) 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 Vorkommnisse auf 7 % im 2. Jahr und 2 % im 3. Jahr,
- Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nichtentzündlicher 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

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, Fremdkörpergefühl, Trockenheit der Augen, Augenschmerzen, Augenjucken, Wimpernwachstum, Augenlid- Erythem
	gelegentlich	Asthenopie, konjunktivales Ödem, Photophobie, verstärkte Lakrimation, verstärkte Irispigmentierung, verschwommenes Sehen, Augenlid-Pruritus, Augenlidödem
	nicht bekannt	Ausfluss aus dem Auge, Augenbeschwerden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt	Asthma, Asthmaverschlechterung, COPD-Verschlechterung, Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hauthyperpigmentierung (periokulär)
	gelegentlich	Ungewöhnliches Haarwachstum
	nicht bekannt	Hautverfärbung (periokulär)
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	Hypertonie

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 (im Mehrdosenbehältnis) aufgetreten sind, jedoch häufiger berichtet wurden als bei Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Einzeldosisbehältnis). Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

Siehe Tabelle 2

Zusätzlich zu den bei Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die bei Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Mehrdosenbehältnis) aufgetreten sind. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

Siehe Tabelle 3

Berichtete Nebenwirkungen phosphathaltiger Augentropfen
Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierung 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 dem

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: 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 70-fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer Flasche Bimatoprost 0,3 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 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 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.

Klinische Wirksamkeit

In einer 12-monatigen klinischen Studie (doppelblind, randomisiert, parallele Gruppen) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis mit Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Mehrdosenbehältnis) verglichen. Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis 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 (im Mehrdosen-Behältnis). Bimatoprost 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis 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 (im Mehrdosenbehältnis).

Während einer 12-monatigen Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	sehr häufig	Augenjucken, Wimpernwachstum
	häufig	Asthenopie, konjunktivales Ödem, Photophobie, Tränen der Augen, verstärkte Irispigmentierung; verschwommenes Sehen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Augenlid-Pruritus

Tabelle 3

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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	Hypertonie
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

behältnis) 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 (im Mehrdosenbehältnis) 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 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 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 Bimatoprost 0,3 mg/ml 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 %.

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 Faeces 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 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 Bimatoprost-Konzentrationen ≥ 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 1700-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 bei humantherapeutischer 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 sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
Citronensäure-Monohydrat
Natriumchlorid
Salzsäure, verdünnt (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 90 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerbedingungen.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde 90 Tage lang bei 25 ± 2 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht darf das Produkt nach dem Öffnen maximal 90 Tage unter 25 °C gelagert werden. Andere Lagerzeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Verpackung besteht aus einer weißen LDPE-Flasche (5 ml oder 11 ml) mit einem Multidosis-HDPE-Tropferapplikator, der eine Kontamination des Inhalts durch ein Silikonventilsystem verhindert und den Luftrücklauf in die Flasche filtert, sowie dem manipulationssicheren HDPE-Schraubverschluss und dem Karton.
Folgende Packungsgrößen sind erhältlich: Kartons mit 1 oder 3 Flaschen mit 3 ml Lösung oder 1 Flasche mit 9 ml Lösung.

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.
Zusätzliche Informationen für die Flasche mit 9 ml Lösung: Am Ende der 90-tägigen Anwendung des Arzneimittels bleibt eine Rest-

menge Iricryn in der Flasche zurück. Versuchen Sie nicht, diesen in der Flasche verbliebenen Rest zu benutzen. Benutzen Sie die Augentropfen nicht länger als 90 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TRB Chemedica AG
Otto-Lilienthal-Ring 26
85622 Feldkirchen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204277.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

20.02.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt