

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung, im Einzeldosisbehältnis

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 0,3 mg Bimatoprost.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung, im Einzeldosisbehältnis.

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.

Nur zur einmaligen Verwendung. Ein Behältnis reicht zur Behandlung beider Augen aus. Nicht verwendete Lösung nach der Anwendung ist sofort zu verwerfen.

#### *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 (im Mehrdosen-Behältnis) 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.

### 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 (im Mehrdosen-Behältnis) wurde gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ) über ein zystoides 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 (im Mehrdosen-Behältnis) gab es seltene Spontanberichte über eine Reaktivierung früher vorhandener Hornhautinfiltrate oder Augeninfektionen. LUMIGAN sollte bei Patienten mit einer Vorschichte 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 Wangen 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 (im Mehrdosen-Behältnis). LUMIGAN sollte bei Patienten mit Prädisposition für niedrige Herzfrequenz oder niedrigem 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. Patienten, die LUMIGAN in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga verwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis 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.

Wechselwirkungen 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) 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 LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) mit verschiedenen ophthalmologischen Beta-Rezeptorenblockern 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 Erfahrungen mit der 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 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**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer dreimonatigen klinischen Studie traten bei etwa 29 % der mit LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Bindehauthyperämie (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 LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis behandelten Gruppe brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der 3-Monats-Studie ab.

#### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Aus klinischen Studien mit LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis 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  $< 1/10$ ), 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 Liste aller Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Bindehauthyperämie, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	Häufig	Keratitis punctata, Augenreizung, Fremdkörpergefühl, trockenes Auge, Augenschmerzen, Augenjucken, Wimpernwachstum, Erythem des Augenlids
	Gelegentlich	Asthenopie, Bindehautödem, Photophobie, Tränensekretion verstärkt, Hyperpigmentation der Iris, verschwommenes Sehen, Augenlidpruritus, Augenlidödem
	Nicht bekannt	Augenfluss, Augenbeschwerden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Asthma, Asthma-Verschlechterung, COPD-Exazerbation und Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hauthyperpigmentierung (periokulär)
	Gelegentlich	Haarwachstum anomal
	Nicht bekannt	Hautverfärbung (periokulär)
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis
Gefäßkrankungen	Nicht bekannt	Hypertension

#### 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 Behandlung 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 jedoch 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 Melanin Gehalt 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 3 Monaten betrug die Häufigkeit einer verstärkten Hyperpigmentation der Iris mit Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Einzeldosisbehältnis) 0,3 %. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Irispigmentierung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) 1,5 % (siehe Abschnitt 4.8) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

In klinischen Studien wurden mehr als 1 800 Patienten mit LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) 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,

- Bindehauthyperämie (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 eines unerwünschten Ereignisses 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 LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) aufgetreten sind, jedoch häufiger berichtet wurden als bei LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Einzeldosisbehältnis). Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

**Tabelle 2 Liste der Nebenwirkungen mit LUMIGAN 0,3 mg/ml (Mehrdosen-Formulierung)**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
<i>Augenerkrankungen</i>	Sehr häufig	Augenjucken, Wimpernwachstum
	Häufig	Asthenopie, konjunktivales Bindehautödem, Photophobie, Tränen der Augen, verstärkte Irispigmentierung; verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Häufig	Augenlidpruritus

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

**Tabelle 3 Weitere Nebenwirkungen, die mit LUMIGAN 0,3 mg/ml (Mehrdosen-Formulierung) beobachtet wurden**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Gelegentlich	Schwindelgefühl
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Hornhauterosion, Brennen der Augen, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Verschlechterung der Sehschärfe, Augenfluss, Sehstörungen, Dunkelfärbung der Wimpern
	Gelegentlich	Netzhautblutung, Uveitis, zystisches Makulaödem, Iritis, Blepharospasmus, Augenlidretraktion
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Hypertension
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gelegentlich	Übelkeit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Nicht bekannt	periorbitales Erythem
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Gelegentlich	Asthenie
<i>Untersuchungen</i>	Häufig	Leberfunktionstest anomal

#### Berichtete Nebenwirkungen phosphathaltiger 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 liegen keine Informationen zu Überdosierungen beim Menschen vor, was bei Anwendung am Auge auch nicht zu erwarten ist.

Im Fall einer Überdosierung sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Falls LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis versehentlich oral eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: Nach oraler Verabreichung (durch Sondenfütterung) 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 Anwendung des Inhalts einer gesamten Packung LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis (30 x 0,4-ml-Einzeldosisbehältnisse, 12 ml) 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 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 Prostanoid, 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 körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostanoiden, nach.

#### Klinische Wirksamkeit

In einer 12-wöchigen klinischen Studie (doppelblind, randomisiert, parallele Gruppen) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis mit LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) verglichen. LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis erzielte bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension bei der IOD-Senkung im schlechteren Auge eine Nicht-Unterlegenheit bzgl. der IOD-senkenden Wirksamkeit gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis). LUMIGAN 0,3 mg/ml im Einzeldosisbehältnis erzielte auch eine vergleichbare IOD-senkende Wirksamkeit bezogen auf den gemittelten IOD-Wert beider Augen an jeder der Folgeuntersuchungen in den Wochen 2, 6 und 12 wie LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis).

Während einer 12-monatigen Behandlung mit LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) als Monotherapie bei Erwachsenen lag, im Vergleich mit Timolol, 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 des 12-monatigen Studienzeitraums gemessen wurden, im Tagesverlauf um nicht mehr als 1,3 mmHg am Tag und lagen nie über 18,0 mmHg.

In einer 6-monatigen klinischen Studie mit LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) wurde, im Vergleich mit Latanoprost, 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. Bindehauthyperämie, Wimpernwachstum und Augenjucken waren zwar unter Bimatoprost statistisch signifikant häufiger als unter Latanoprost, die Studienabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse 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 LUMIGAN 0,3 mg/ml (im Mehrdosen-Behältnis) 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 Patent-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 LUMIGAN bei Kindern im Alter von 0 bis 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 LUMIGAN 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  $AUC_{0-24h}$  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 LUMIGAN 0,3 mg/ml lag die mittlere  $AUC_{0-24\text{ h}}$  bei älteren Patienten ( $\geq 65$  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 klinische 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 1 700-Fache der humantherapeutischen Dosis betragen, zwar Aborte, aber keine Entwicklungsstörungen beobachtet. Diese Dosierungen führten zu einer systemischen Exposition, die mindestens um das 33-Fache bzw. 97-Fache höher lag als die systemische Exposition bei humantherapeutischer Anwendung am Auge. In Peri-/Postnatal-Studien bei Ratten führten bei  $\geq 0,3$  mg/kg/Tag (mindestens das 41-Fache der beabsichtigten systemischen Exposition bei 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

Natriumchlorid  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
Citronensäure-Monohydrat  
Salzsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Packung mit 5 Einzeldosisbehältnissen: 12 Monate  
Packung mit 30 Einzeldosisbehältnissen: 18 Monate  
Packung mit 90 Einzeldosisbehältnissen: 18 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels sind die Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 30 Tagen zu verwenden.

Das geöffnete Einzeldosisbehältnis sofort nach dem Gebrauch verwerfen.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Packung mit 5 Einzeldosisbehältnissen: Nicht über 25 °C lagern.

Packung mit 30 Einzeldosisbehältnissen: Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Packung mit 90 Einzeldosisbehältnissen: Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit abdrehbarem Verschluss.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,4 ml Lösung.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Faltschachtel mit 5 Einzeldosisbehältnissen,

Faltschachtel mit 30 oder 90 Einzeldosisbehältnissen in drei bzw. neun Aluminiumfolienbeuteln.

Jeder Beutel enthält 10 Einzeldosisbehältnisse.

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/1/02/205/005

EU/1/02/205/006

EU/1/02/205/007

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

Datum der ersten Zulassung: 8. März 2002

Datum der Erneuerung der Zulassung: 20. Februar 2007

### 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.