

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost/Timolol Sandoz 0,3 mg/ml+5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oogdruppels, oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost en 5 mg timolol (als timololmaleaat).

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oogdruppels, oplossing bevat 0,05 mg benzalkoniumchloride en 2.68 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Kleurloze tot lichtgele oplossing.

De pH van de oplossing is 6,5 tot 7,8, de osmolaliteit is 260 tot 320 mOsmol/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intra-oculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie, waarbij topische behandeling met bètablokkers of prostaglandine-analogen onvoldoende effect heeft.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten)*

De aanbevolen dosis is eenmaal daags één druppel Bimatoprost/Timolol Sandoz in het (de) aangedane oog (ogen), ofwel 's ochtends ofwel 's avonds toegediend. Bimatoprost/Timolol Sandoz dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden toegediend.

Gegevens uit bestaande literatuur over Bimatoprost/Timolol Sandoz duiden op een hogere effectiviteit in IOD-verlaging als Bimatoprost/Timolol Sandoz 's avonds wordt toegediend dan bij toediening 's ochtends. Bij de keuze tussen toediening 's ochtends of 's avonds dient echter rekening te worden gehouden met de te verwachten therapietrouw (zie rubriek 5.1).

Als er een dosis niet is toegediend, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende, geplande dosis. De eenmaal daagse dosis van één druppel per aangedaan oog mag niet worden overschreden.

#### *Nier- en leveraandoeningen*

Bimatoprost/Timolol Sandoz is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nieraandoening. Deze patiënten dienen dan ook met grote voorzichtigheid te worden behandeld.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost/Timolol Sandoz bij kinderen van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Als er meer dan één topisch geneesmiddel voor het oog moet worden gebruikt, moet er na het toedienen van elke behandeling ten minste 5 minuten worden gewacht.

Door toepassing van nasolacrimale occlusie of het gesloten houden van de oogleden gedurende 2 minuten treedt een vermindering van de systemische absorptie op hetgeen kan resulteren in een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale werkzaamheid.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder astma bronchiale of astma bronchiale in de anamnese, of ernstige chronische obstruerende longaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (niet gecontroleerd door pacemaker). Manifest hartfalen, cardiogene shock.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Net als andere topisch toegediende geneesmiddelen voor het oog kunnen de werkzame bestanddelen (timolol/bimatoprost) van Bimatoprost/Timolol Sandoz systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld. Door de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde typen cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Systemische bijwerkingen komen na topische oftalmische toediening minder vaak voor dan na systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

#### Hartaandoeningen

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina of hartfalen) en behandeling van hypotensie met bètablokkers dienen kritisch te worden geëvalueerd en behandeling met andere werkzame stoffen dient te worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op verschijnselen van verergering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd is voorzichtigheid geboden bij de toediening van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

#### Vasculaire aandoeningen

Bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/-aandoeningen (bijv. ernstige vormen van de ziekte of het syndroom van Raynaud) is voorzichtigheid geboden.

#### Respiratoire aandoeningen

Na toediening van bepaalde oftalmische bètablokkers zijn respiratoire reacties gemeld, waaronder sterfte door bronchospasmen bij astmapatiënten.

Bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Bimatoprost/Timolol Sandoz. Bij deze patiënten mag Bimatoprost/Timolol Sandoz uitsluitend worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### Endocriene aandoeningen

Bètablokkers kunnen de klachten en symptomen van acute hypoglykemie maskeren en daarom dienen bèta-adrenerge blokkers met uiterste zorgvuldigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met spontane hypoglykemie of patiënten met labiele diabetes.

Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyroïdie maskeren.

#### Hoornvliesziekten

Oftalmische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Bij de behandeling van patiënten met hoornvliesziekten is voorzichtigheid geboden.

#### Andere bètablokkers

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden versterkt, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons van deze patiënten dient nauwgezet te worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Anafylactische reacties

Tijdens het gebruik van bètablokkers bestaat de mogelijkheid, dat patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen reactiever zijn ten opzichte van herhaalde blootstelling aan die allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die wordt gebruikt om een anafylactische reactie te behandelen.

#### Choroïdale loslating

Choroïdale loslating werd gerapporteerd na toediening van producten die de secretie van oogkamervocht verminderen (bijv. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

#### Chirurgische anesthesie

Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen systemische bèta-agonistische effecten van bijv. adrenaline blokkeren. Wanneer de patiënt timolol krijgt, dient de anesthesist hierover te worden geïnformeerd.

#### Lever

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een milde leveraandoening of een abnormale alanine aminotransferase (ALAT), aspartaat aminotransferase (ASAT) en/of bilirubine tegen de grenswaarde, blijkt bimatoprost gedurende 24 maanden geen bijwerkingen op de leverfunctie te hebben. Er zijn geen bijwerkingen bekend van oculair toegediend timolol op de leverfunctie.

#### Oog

De patiënten dienen vóór de start van de behandeling te worden geïnformeerd over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en van versterkte, bruine irispigmentatie,

aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost en bimatoprost/timolol. De versterkte irispigmentatie is waarschijnlijk permanent en kan leiden tot verminderd gezichtsveld en uiterlijke verschillen tussen beide ogen, als er maar één oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Maculeus oedeem, inclusief cystoïd maculeus oedeem is gerapporteerd na gebruik van bimatoprost/timolol. Daarom dient Bimatoprost/Timolol Sandoz met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met afakie, bij patiënten met pseudofakie met een gescheurd achterste lenskapsel en bij patiënten met vastgestelde risicofactoren voor maculeus oedeem (bijv. intra-oculaire operatie, occlusie van de retinale ader, oculaire ontsteking en diabetische retinopathie).

In geval van actieve intra-oculaire ontsteking (bijv. uveïtis) dient Bimatoprost/Timolol Sandoz met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de ontsteking kan verergeren.

#### Huid

Op plekken waar de huid herhaaldelijk in contact komt met Bimatoprost/Timolol Sandoz-oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei. Daarom is het belangrijk dat Bimatoprost/Timolol Sandoz volgens de instructie wordt toegediend en dat wordt vermeden dat de oplossing langs de wang of andere huid loopt.

#### Overige aandoeningen

Bimatoprost/timolol is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir glaucoom met gesloten kamerhoek, congenitaal glaucoom of glaucoom met nauwe kamerhoek.

In studies met bimatoprost 0,3 mg/ml bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie is aangetoond dat frequentere blootstelling van het oog aan meer dan 1 dosis bimatoprost per dag het IOD-verlagende effect kan verminderen. Patiënten die Bimatoprost/Timolol Sandoz gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de intra-oculaire druk.

#### Bimatoprost/ Timolol Sandoz bevat fosfaten en benzalkoniumchloride.

Dit geneesmiddel bevat 2.68 mg fosfaten per ml oogdruppels, oplossing.

#### Dit geneesmiddel bevat 0.05 mg benzalkoniumchloride in elke ml oogdruppels, oplossing.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Patiënten dienen contactlenzen uit te doen voor gebruik van dit middel en deze pas 15 minuten daarna weer in te doen.

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met de vaste combinatie van bimatoprost/timolol.

Bij het gelijktijdig toedienen van oftalmische bètablokker-oplossing en orale calciumantagonisten, guanethidine, bèta-adrenerge blokkers, parasymphomimetica, anti-arrhythmica (incl. amiodaron) en

hartglycosiden bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot het ontstaan van hypotensie en/of duidelijke bradycardie.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) werd gerapporteerd tijdens concomitante behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Er is incidenteel melding gemaakt van mydriasis bij concomitant gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van de vaste combinatie van bimatoprost/timolol bij zwangere vrouwen. Bimatoprost/Timolol Sandoz mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

##### *Bimatoprost*

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Bimatoprost/Timolol Sandoz tijdens de zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is bij toediening van hoge, voor de moeder toxische doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

##### *Timolol*

In epidemiologische studies konden geen foetale misvormingen worden vastgesteld, maar er kon bij orale toediening van bètablokkers echter wel een risico van intra-uterine groeiretardatie worden aangetoond. Daarnaast zijn er bij neonaten verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire benauwdheid en hypoglykemie) waargenomen, als bètablokkers tot de geboorte werden toegediend. Als Bimatoprost/Timolol Sandoz tot de geboorte wordt gebruikt, dient de neonat de eerste dagen na de geboorte zorgvuldig te worden geobserveerd. Uit experimenteel onderzoek bij dieren met timolol is reproductietoxiciteit gebleken bij doses, die aanzienlijk hoger waren, dan in de klinische praktijk zouden worden gebruikt (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

##### *Timolol*

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses timolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk terecht komen om bij het kind klinische symptomen van bètablokkade te veroorzaken. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

##### *Bimatoprost*

Het is niet bekend of bimatoprost bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. In de melk van zogende ratten kon het echter wel worden aangetoond. Bimatoprost/Timolol Sandoz dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over de effecten van bimatoprost/timolol op de menselijke vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bimatoprost/Timolol Sandoz heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle oculaire behandelingen, waarbij na toediening kortstondig een wazig zicht optreedt, dient de patiënt te wachten tot het zicht beter is alvorens te gaan rijden of een machine te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Bimatoprost/Timolol Sandoz

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De bijwerkingen die in klinische studies met bimatoprost/timolol werden gemeld, bleven beperkt tot de bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor elk van de afzonderlijke werkzame bestanddelen bimatoprost en timolol. In klinische studies werden geen nieuwe bijwerkingen specifiek voor bimatoprost/timolol waargenomen.

De meeste bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies met bimatoprost/timolol waren oculair en mild van aard en geen ervan was ernstig. Uit de gegevens van klinisch onderzoek, dat 12 maanden heeft geduurd, blijkt conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en vermoedelijk van niet-inflammatoire aard) de meest gerapporteerde bijwerking te zijn bij ca. 26% van de patiënten en leidde bij 1,5% van de patiënten tot het stopzetten van de behandeling.

##### *Tabel met bijwerkingen*

Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld met bimatoprost/timolol (binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst) of in de periode nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht.

De frequentie van de hieronder genoemde mogelijke bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

**Tabel 1**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties, waaronder tekenen of symptomen van allergische dermatitis, angio-oedeem, oogallergie
<i>Psychische stoornissen</i>	Niet bekend	slapeloosheid, nachtmerries
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	hoofdpijn
	Niet bekend	dysgeusie, duizeligheid

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	conjunctivale hyperemie, periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	oppervlakkige keratitis punctata, erosie van het hoornvlies, brandend gevoel, conjunctivale irritatie, oogpruritus, prikkelend gevoel in het oog, gevoel van vreemd lichaam, droge ogen, ooglid-erytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding, zichtstoornis, ooglidpruritus, verslechterde visuele scherpte, blefaritis, ooglidoedeem, oogirritatie, toegenomen traanvorming, groei van wimpers
	Soms	iritis, conjunctivaal oedeem, ooglidpijn, abnormaal gevoel in het oog, asthenopie, trichiasis, irishyperpigmentatie, lagophthalmus, wimperverkleuring (donkerder worden)
	Niet bekend	cystoïd maculeus oedeem, zwelling van het oog, wazig zien, oculair ongemak
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend	bradycardie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend	hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	rhinitis
	Soms	dyspneu
	Niet bekend	bronchospasmen (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening), astma
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	pigmentatie van het ooglid, hirsutisme, huidhyperpigmentatie (perioculaire)
	Niet bekend	Alopecia, huidverkleuring (perioculair)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	vermoeidheid

Net als andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt Bimatoprost/Timolol Sandoz (bimatoprost/timolol) opgenomen in de systemische circulatie. De absorptie van timolol kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als bij het gebruik van systemische bètablokkers. Systemische bijwerkingen komen na topische oftalmische toediening minder vaak voor dan na systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd van elk van de afzonderlijke werkzame bestanddelen (bimatoprost of timolol) die in principe ook bij bimatoprost/timolol kunnen optreden, worden hieronder genoemd in tabel 2:

**Tabel 2**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	systemische allergische reacties, incl. anafylaxie <sup>1</sup>
<i>Stofwisselings- en voedingsstoornissen</i>	hypoglykemie <sup>1</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>	depressie <sup>1</sup> , geheugenverlies <sup>1</sup> , hallucinatie <sup>1</sup>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	syncope <sup>1</sup> , cerebrovasculair accident <sup>1</sup> , toename van verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis <sup>1</sup> , paresthesie <sup>1</sup> , cerebrale ischemie <sup>1</sup>
<i>Oogaandoeningen</i>	verminderde gevoeligheid van het hoornvlies <sup>1</sup> , diplopie <sup>1</sup> , ptosis <sup>1</sup> , choroïdeuze loslating na filtratie-chirurgie (zie rubriek 4.4) <sup>1</sup> , keratitis <sup>1</sup> , blefarospasme <sup>2</sup> , retinale bloeding <sup>2</sup> , uveïtis <sup>2</sup>
<i>Hartaandoeningen</i>	atrioventriculair blok <sup>1</sup> , hartstilstand <sup>1</sup> , aritmie <sup>1</sup> , hartfalen <sup>1</sup> , congestief hartfalen <sup>1</sup> , pijn op de borst <sup>1</sup> , palpitaties <sup>1</sup> , oedeem <sup>1</sup>
<i>Bloedvataandoeningen</i>	hypotensie <sup>1</sup> , het fenomeen van Raynaud <sup>1</sup> , koude handen en voeten <sup>1</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	exacerbatie van astma <sup>2</sup> , exacerbatie van COPD <sup>2</sup> , hoesten <sup>1</sup>
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	misselijkheid <sup>1,2</sup> , diarree <sup>1</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , droge mond <sup>1</sup> , buikpijn <sup>1</sup> , braken <sup>1</sup>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	psoriasisachtige huiduitslag <sup>1</sup> of exacerbatie van psoriasis <sup>1</sup> , huiduitslag <sup>1</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	myalgie <sup>1</sup>
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	seksuele disfunctie <sup>1</sup> , verminderd libido <sup>1</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	asthenie <sup>1,2</sup>
<i>Onderzoeken</i>	afwijkend resultaat leverfunctietesten <sup>2</sup>

<sup>1</sup> bijwerkingen waargenomen met timolol

<sup>2</sup> bijwerkingen waargenomen met monotherapie met bimatoprost

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

##### Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost/Timolol Sandoz kunnen periorbitale lipodystrofische veranderingen induceren, wat kan leiden tot dieper worden van de sulcus van het ooglid ptosis van het ooglid, enoftalmie, terugtrekking van het ooglid, involutie van dermatochalasie en zichtbaarheid van onderste sclera. De veranderingen zijn meestal mild en kunnen al binnen een maand na start van de behandeling met Bimatoprost/Timolol Sandoz optreden en kunnen ook leiden tot verminderd gezichtsveld, zelfs bij gebrek aan herkenning door de patiënt. PAP hangt ook samen met perioculaire hyperpigmentatie of verkleuring en hypertrichose. Alle veranderingen zijn gedeeltelijk of volledig reversibel gebleken bij



stopzetting van de behandeling of overschakelen op alternatieve behandelingen.

#### Iris hyperpigmentatie

Versterkte irispigmentatie is waarschijnlijk permanent. De verandering in pigmentatie is eerder het gevolg van verhoogde melanine-inhoud in de melanocyten dan van een verhoging van het aantal melanocyten. De effecten op lange termijn van versterkte irispigmentatie zijn niet bekend. Veranderingen in iriskleur zoals die zijn waargenomen bij gebruik van oftalmische toediening van bimatoprost kunnen een aantal maanden tot jaren onopgemerkt blijven. De bruine pigmentatie rond de pupil verspreidt zich doorgaans concentrisch richting de buitenkant van de iris en zo kan de gehele iris of kunnen delen ervan min of meer bruin worden. Naevi noch sproeten van de iris lijken te worden beïnvloed door de behandeling. Na 12 maanden bedroeg de incidentie van irishyperpigmentatie met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels (oplossing) 0,5%. Na 12 maanden bedroeg de incidentie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (oplossing) 1,5% (zie rubriek 4.8 tabel 2) en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

#### Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels

Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Een topische overdosering met bimatoprost/timolol of een verband met toxiciteit is onwaarschijnlijk.

#### Bimatoprost

Als bimatoprost/timolol per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: in twee weken durende studies met ratten en muizen hebben oraal toegediende bimatoprost-doses van maximaal 100 mg/kg/dag niet geleid tot enige toxiciteit. Deze dosis is, uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>, ten minste 70 maal hoger dan de dosis van een flesje bimatoprost/timolol, als dit per ongeluk aan een kind van 10 kg zou worden toegediend.

#### Timolol

Symptomen van systemische timolol-overdosering omvatten: bradycardie, hypotensie, bronchospasmus, hoofdpijn, duizeligheid, kortademigheid en acuut hartfalen. In een studie bij patiënten met nierfalen werd vastgesteld dat timolol niet dialyseerbaar is.

In geval van een overdosering moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologisch – bètablokkers – ATC-code: S01ED51.

#### Werkingsmechanisme:

Bimatoprost/Timolol Sandoz bevat twee werkzame bestanddelen: bimatoprost en timolol. Deze twee bestanddelen verlagen de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) door complementaire werkingsmechanismen, waarbij de gecombineerde werking resulteert in een extra verlaging van de IOD ten opzichte van toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De werking van Bimatoprost/Timolol Sandoz treedt snel in.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief werkzaam bestanddeel. Het is een synthetisch prostamide, dat qua structuur gerelateerd is aan prostaglandine  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ), maar geen interactie heeft met een van de bekende prostaglandinereceptoren. Bimatoprost bootst selectief de effecten na van een groep van onlangs ontdekte, biosynthetische verbindingen, prostamides genaamd. De structuur van de prostamidereceptor is echter nog niet bepaald. Het werkingsmechanisme, waardoor bimatoprost de intra-oculaire druk bij mensen verlaagt, berust op het verhogen van de uitstroming van het oogkamerwater door het trabekelsysteem en het verhogen van de uveasclerale uitstroming.

Timolol is een geneesmiddel, dat niet-selectief bèta<sub>1</sub>- en bèta<sub>2</sub>-adrenerge receptoren blokkeert en geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, direct de hartfunctie verminderende werking of lokaal anesthetische (membraanstabilerende) werking bezit. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Ofschoon het exacte werkingsmechanisme nog niet vaststaat, lijkt remming van de toename van de cyclisch AMP-synthese, die wordt veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie waarschijnlijk.

#### Klinische effecten

Het IOD-verlagende effect van Bimatoprost/Timolol Sandoz is niet minder dan het effect van een gecombineerde therapie met bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Gegevens uit bestaande literatuur over bimatoprost/timolol duiden op een hogere effectiviteit in IOD-verlaging als bimatoprost/timolol 's avonds wordt toegediend dan bij toediening 's ochtends. Bij de keuze tussen toediening 's ochtends of 's avonds dient echter rekening te worden gehouden met de te verwachten therapietrouw.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bimatoprost/timolol bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Bimatoprost/Timolol Sandoz

Tijdens een dubbelblinde studie, waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met bimatoprost/timolol met elkaar werden vergeleken, werden de concentraties van bimatoprost en timolol in plasma van gezonde personen bepaald. De absorptie van de afzonderlijke bestanddelen door het systeem was minimaal en werd niet beïnvloed door het bij elkaar voegen van de afzonderlijke bestanddelen in één formulering.

In twee 12 maanden durende studies, waarbij de absorptie door het systeem werd bepaald, kon geen accumulatie van één van de afzonderlijke componenten worden vastgesteld.

### Bimatoprost

Bimatoprost dringt *in vitro* goed door in de menselijke cornea en de sclera. Na oculair gebruik is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag, terwijl er na verloop van tijd geen accumulatie kon worden vastgesteld. Na gedurende twee weken eenmaal daags in beide ogen toedienen van een druppel 0,03% bimatoprost stegen de concentraties in het bloed binnen 10 minuten na toediening en daalden binnen 1,5 uur na toediening tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml). Op dag 7 en 14 waren de gemiddelde  $C_{max}$ - en  $AUC_{0-24}$  uur-waarden gelijk, respectievelijk ca. 0,08 ng/ml en 0,09 ng•uur/ml, hetgeen erop wijst, dat er tijdens de eerste week van oculair gebruik een constante geneesmiddelconcentratie werd bereikt.

Bimatoprost wordt slechts matig verdeeld over lichaamsweefsels en het systemische distributievolume in steady-state was bij de mens 0,67 l/kg. In menselijk bloed is bimatoprost voornamelijk in het plasma aanwezig. De binding van bimatoprost aan plasma-eiwitten bedraagt ca. 88%.

Bimatoprost is de belangrijkste in het bloed circulerende vorm, als het na oculaire toediening de systemische circulatie bereikt. Bimatoprost ondergaat vervolgens oxidatie, N-deethylering en glucuronidering onder vorming van een grote verscheidenheid aan metabolieten.

Bimatoprost wordt primair uitgescheiden door middel van nierexcretie: maximaal 67% van een aan gezonde vrijwilligers toegediende intraveneuze dosis werd uitgescheiden in de urine; 25% van de dosis werd uitgescheiden via de feces. De eliminatiehalfwaardetijd, bepaald na intraveneuze toediening, was ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring was 1,5 l/uur/kg.

### Eigenschappen in oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering is de gemiddelde  $AUC_{0-24}$  uur-waarde van 0,0634 ng•uur/ml bimatoprost bij bejaarden (patiënten van 65 jaar of ouder) aanzienlijk hoger dan de waarde van 0,0218 ng•uur/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant daar systemische blootstelling voor zowel bejaarden als jonge patiënten zeer laag bleef als gevolg van oculair gebruik. Na verloop van tijd was er geen accumulatie van bimatoprost in het bloed en was het veiligheidsprofiel van bejaarden en jonge patiënten vergelijkbaar.

### Timolol

Na oculaire toediening van een 0,5% oogdruppeloplossing bij mensen, die een cataractoperatie ondergaan, was de piekconcentratie van timolol in het oogkamerwater 1 uur na het toedienen van de druppels 898 ng/ml. Een deel van de dosis wordt door het systeem geabsorbeerd, waar het grotendeels wordt gemetaboliseerd in de lever. De halfwaardetijd van timolol in plasma is circa 4 tot 6 uren. Timolol wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door de lever. Timolol en de metabolieten ervan worden uitgescheiden door de nieren. Timolol wordt niet in grote mate gebonden aan plasma.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Bimatoprost/Timolol Sandoz

Studies naar de oculaire toxiciteit van bimatoprost/timolol bij herhaalde dosering wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Het oculaire- en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is algemeen geaccepteerd.

### Bimatoprost

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogene potentieel. In studies met knaagdieren kon soortspecifieke abortus worden vastgesteld bij

systemische blootstelling aan doses, die 33 tot 97 maal de dosis zijn, die bij mensen wordt verkregen na oculaire toediening.

Apen, waaraan gedurende 1 jaar oculair bimatoprost is toegediend in een concentratie van  $\geq 0,03\%$  per dag, hadden een verhoging in irispigmentatie en reversibele dosis-gerelateerde perioculaire effecten gekenmerkt door een prominente boven- en/of ondersulcus en verbreding van de fissurae van de oogleden. De verhoogde irispigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door een verhoogde stimulatie van melanine-productie in de melanocyten en niet door een verhoging van het aantal melanocyten. Er zijn geen functionele of microscopische veranderingen in verband met perioculaire effecten waargenomen en het werkingsmechanisme van de waargenomen perioculaire veranderingen is onbekend.

#### Timolol

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzalkoniumchloride  
Natriumchloride  
Dinatriumfosfaat heptahydraat  
Citraenzuur monohydraat  
Zoutzuur, geconcentreerd, of natriumhydroxide (om de pH in te stellen)  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar  
Houdbaarheid a eerste opening: 4 weken

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De oogdruppel oplossing is verpakt in witte LDPE flesjes met donkerblauwe HDPE draaidop en een witte LDPE druppelaar verpakt in een doosje.  
Elk flesje heeft een inhoud van 3 ml.

Verpakkingsgroottes:  
1, 3 flesjes.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 119420

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2017  
Datum van laatste verlenging: 8 juni 2022

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024