

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vizimaco 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost en 5 mg timolol (als 6,8 mg timololmaleaat).

Hulpstof met bekend effect:

Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat 2,68 mg/ml (0,0285 mg fosfaten in elke druppel).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing die vrijwel geen deeltjes bevat.

pH: 6,8-7,8

Osmolaliteit: 290 mOsm/kg \pm 10% (261-319 mOsm/kg)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie, die onvoldoende reageren op topische bètablokkers of prostaglandineanalogen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van ouderen)

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

Gegevens uit bestaande literatuur over conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml duiden op een hogere effectiviteit in verlaging van de IOD bij toediening 's avonds dan bij toediening 's ochtends. Bij de overweging van toediening 's ochtends of toediening 's avonds dient echter rekening te worden gehouden met de te verwachten therapietrouw (zie rubriek 5.1).

Als er één dosis is overgeslagen, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende, geplande dosis. De dosis mag niet meer zijn dan eenmaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen).

Nier- en leverinsufficiëntie

Conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Deze patiënten dienen dan ook met voorzichtigheid te worden behandeld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Als er meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel moet worden gebruikt, moet er na instillatie van elk geneesmiddel 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 activiteit.

Vizimaco oogdruppels, oplossing is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze vóór gebruik hun handen moeten wassen en dat ze moeten vermijden dat de tip van de fles in aanraking komt met het oog of de omringende structuren, omdat dit letsel aan het oog zou kunnen veroorzaken.

Patiënten moeten ook de instructie krijgen dat, als oplossingen voor de ogen niet correct worden gehanteerd, ze besmet kunnen worden met vaak voorkomende bacteriën waarvan bekend is dat ze ooginfecties veroorzaken. Ernstige schade aan het oog, met als gevolg verlies van het gezichtsvermogen, kan voortvloeien uit het gebruik van besmette oplossingen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoening, waaronder bronchiaal astma of bronchiaal astma in de anamnese, ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok dat niet onder controle is met een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als andere topisch toegediende oftalmische geneesmiddelen kunnen de werkzame stoffen (timolol/bimatoprost) van Vizimaco systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame stoffen waargenomen met conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. Als gevolg van de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde typen cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die met systemische bètablokkers zijn waargenomen. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in het oog is lager dan bij systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en 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 mogen bètablokkers alleen met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelselaandoeningen

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

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

Endocriene aandoeningen

Bèta-adrenerge blokkers kunnen de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie maskeren en daarom dienen bèta-adrenerge blokkers met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met spontane hypoglykemie of bij patiënten met labiele diabetes.

Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

Hoornvliesandoeningen

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

Andere bètablokkers

Het effect op de intraoculaire druk kan 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 geobserveerd. 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 een voorgeschiedenis van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, reactiever zijn ten opzichte van herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline die wordt gebruikt om een anafylactische reactie te behandelen.

Loslating van choroïdea

Loslating van choroïdea is gemeld bij toediening van producten die de secretie van oogkamerwater 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 leverziekte of een abnormale alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine bij de uitgangssituatie, hadden bimatoprost-oogdruppels gedurende 24 maanden geen bijwerkingen op de leverfunctie. 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 de versterkte irispigmentatie, aangezien deze zijn waargenomen tijdens behandeling met conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. Een aantal van deze veranderingen kan permanent zijn en kan leiden tot verminderd gezichtsveld en veranderingen in het uiterlijk tussen de ogen wanneer er maar één oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8.).

Maculaoedeem, inclusief cystoïd maculaoedeem, is gemeld met conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. Daarom dient Vizimaco 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 maculaoedeem (bijv. intraoculaire operatie, oclusie van de retinale ader, oogontsteking en diabetische retinopathie). In geval van actieve intraoculaire ontsteking (bijv. uveïtis) dient Vizimaco met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de ontsteking kan verergeren.

Huid

Op plekken waar het huidoppervlak herhaaldelijk in contact komt met bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei. Daarom is het belangrijk dat Vizimaco volgens de instructie wordt toegediend en dat wordt vermeden dat het langs de wang of andere huidgebieden loopt.

Andere aandoeningen

Conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oogaandoeningen, 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 verlagende effect op de IOD kan verminderen. Patiënten die Vizimaco gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gemonitord op veranderingen in hun intraoculaire druk.

Patiënten met een voorgeschiedenis van contactovergevoeligheid voor zilver mogen dit product niet gebruiken omdat toegediende druppels sporen van zilver kunnen bevatten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij het gelijktijdig toedienen van oftalmische bètablokkeroplossing en orale calciumkanaalblockers, guanethidine, bèta-adrenerge blokkers, parasymphicomimetica, antiaritmica (waaronder amiodaron) en digitalisglycosiden bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot hypotensie en/of duidelijke bradycardie.

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

Er is incidenteel melding gemaakt van mydriase bij gelijktijdig 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. Vizimaco 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 geen toereikende klinische gegevens beschikbaar over de blootstelling tijdens de zwangerschappen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses die voor het moederdier toxisch waren (zie rubriek 5.3).

Timolol

In epidemiologische onderzoeken konden geen misvormingen worden vastgesteld, maar er kon bij orale toediening van bètablokkers wel een risico van intra-uteriene groeivertraging worden aangetoond. Daarnaast zijn er bij pasgeborenen tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire benauwdheid en hypoglykemie) waargenomen, als bètablokkers tot de geboorte werden toegediend. Als Vizimaco tot de geboorte wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste dagen na de geboorte zorgvuldig te worden gemonitord. Uit dieronderzoek met timolol is reproductietoxiciteit gebleken bij doses die aanzienlijk hoger waren dan die 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 aanwezig zouden zijn 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 de moedermelk, maar in de melk van zogende ratten wordt het uitgescheiden. Vizimaco mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Vizimaco heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle topische oogbehandelingen, waarbij na instillatie een wazig zicht van voorbijgaande aard optreedt, dient de patiënt te wachten tot het zicht beter is alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die in het klinische onderzoek met gebruikmaking van conserveermiddel-vrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing zijn gemeld, bleven beperkt tot de bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor de conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing of elk van de afzonderlijke werkzame stoffen bimatoprost en timolol. In klinische onderzoeken zijn geen nieuwe bijwerkingen specifiek voor conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing waargenomen.

De meeste bijwerkingen die zijn gemeld met conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing betroffen het oog, waren mild van aard en geen ervan was ernstig. Gebaseerd op een 12-maanden-durend klinisch onderzoek met conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing eenmaal daags toegediend, was conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en vermoedelijk van niet-inflammatoire aard) de meest gerapporteerde bijwerking met conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij ongeveer 21% van de patiënten en leidde bij 1,4% van de patiënten tot het stopzetten van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1. geeft de bijwerkingen weer die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld met zowel conserveermiddelvrije als conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing (binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst) of in de postmarketingperiode.

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

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

Tabel 1.

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	Niet bekend	overgevoelighedsreacties, inclusief tekenen of symptomen van allergische dermatitis, angio-oedeem, oogallergie
<i>Psychische stoornissen</i>	Niet bekend	insomnie ² , nachtmerrie ²
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Vaak	hoofdpijn
	Niet bekend	dysgeusie ² , duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	conjunctivale hyperemie
	Vaak	keratitis punctuata, erosie van het hoornvlies ² , brandend gevoel ² , conjunctivale irritatie ¹ , oogpruritus, prikkelend gevoel in het oog ² , gevoel van vreemd lichaam, droge ogen, oogliderytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding, visuele aandoening ² , ooglidpruritus, verslechterde visuele scherpte ² , blefaritis ² , ooglidoedeem, oogirritatie, toegenomen traanvorming, groei van wimpers
	Soms	iritis ² , conjunctivaal oedeem ² , ooglidpijn ² , abnormaal gevoel in het oog ¹ , asthenopie, trichiase ² , irishyperpigmentatie ² , periorbitale en ooglidveranderingen geassocieerd met periorbitale vetatrofie en huidstrakte waardoor de sulcus dieper wordt, ooglidptosis, enoftalmie, lagophthalmos en ooglidretractie ^{1&2} , wimperverkleuring (donkerder worden) ¹
	Niet bekend	cystoïd maculaoedeem ² , zwelling van het oog, wazig zien ² , oculair ongemak
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend	bradycardie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend	hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>	Vaak	rinitis ²
	Soms	dyspneu
	Niet bekend	bronchospasme (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening) ² , astma
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Vaak	pigmentatie van het ooglid ² , hirsutisme ² , huidhyperpigmentatie (perioculair)
	Niet bekend	alopecie, huidverkleuring (perioculair)

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	vermoeidheid
--	-------------	--------------

¹ bijwerkingen alleen waargenomen met conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

² bijwerkingen alleen waargenomen met conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

Net als andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt Vizimaco (bimatoprost/timolol) geabsorbeerd in de systemische circulatie. De absorptie van timolol kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als waargenomen met systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan bij systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Andere bijwerkingen die zijn waargenomen met elk van de afzonderlijke werkzame stoffen (bimatoprost of timolol) en mogelijk ook met Vizimaco kunnen optreden, worden hieronder genoemd in tabel 2.

Tabel 2.

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

¹ bijwerkingen waargenomen met Timolol

² bijwerkingen waargenomen met Bimatoprost

Bijwerkingen gemeld met fosfaatbevattende oogdruppels

Bij sommige patiënten met een significant beschadigd hoornvlies, werden zeer zelden gevallen van corneale calcificatie gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaatbevattende oogdruppels.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder bimatoprost, 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 dermatochalasia en zichtbaarheid van onderste sclera. De veranderingen zijn meestal mild en kunnen al binnen een maand na start van de behandeling met Vizimaco 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.

Irishyperpigmentatie

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 met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (oplossing) 1,5% en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

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.

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met Vizimaco of een verband met toxiciteit is onwaarschijnlijk.

Bimatoprost

Als Vizimaco per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: in twee-weken-durende onderzoeken met ratten en muizen hebben oraal toegediende bimatoprost-doses van maximaal 100 mg/kg/dag niet geleid tot enige toxiciteit. Uitgedrukt in mg/m², is deze dosis ten minste 70 maal hoger dan de dosis van één fles Vizimaco die per ongeluk aan een kind van 10 kg zou kunnen worden toegediend.

Timolol

Symptomen van systemische timolol-overdosering omvatten: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, hoofdpijn, duizeligheid, kortademigheid en hartstilstand. In een onderzoek bij patiënten met nierfalen werd vastgesteld dat timolol niet direct dialyseerde.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologische middelen, bètablokkers; ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Vizimaco bevat twee werkzame stoffen: bimatoprost en timolol. Deze twee componenten verlagen de verhoogde intraoculaire druk (IOD) door complementaire werkingsmechanismen, waarbij het gecombineerde effect resulteert in een extra verlaging van de IOD ten opzichte van toediening van de afzonderlijke bestanddelen.

De werking van conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing treedt snel in.

Bimatoprost is een krachtige oculaire hypotensieve werkzame stof. Het is een synthetisch prostamide, dat qua structuur gerelateerd is aan prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}), dat geen werking vertoont via een van de bekende prostaglandinereceptoren.

Bimatoprost bootst selectief de effecten na van een groep van onlangs ontdekte, biosynthetische stoffen, prostamides genaamd. De structuur van de prostamidereceptor is echter nog niet bepaald. Het werkingsmechanisme, waardoor bimatoprost de intraoculaire druk bij de mens verlaagt, berust op het verhogen van de uitstroming van het oogkamerwater door het trabekelsysteem en het verhogen van de uveosclerale uitstroming.

Timolol is een middel, dat niet-selectief bèta₁- en bèta₂-adrenerge receptoren blokkeert en geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, direct verminderende werking op het myocard of lokaal anesthetische (membraanstabilerende) werking bezit. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Het exacte werkingsmechanisme is niet helemaal duidelijk, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie, is waarschijnlijk.

Klinische effecten

Een 12-weken-durend (dubbelblind, gerandomiseerd) klinisch onderzoek (met parallelle groep) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing met die van conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie. Conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bereikte niet-inferieure IOD-verlagende werkzaamheid ten opzichte van conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing: de bovengrens van het 95%-BI van het verschil tussen behandelingen lag op elk geëvalueerd tijdpunt binnen de vooraf gedefinieerde marge van 1,5 mmHg (uur 0, 2 en 8) in week 12 (voor de primaire analyse), en ook in week 2 en 6, voor de gemiddelde verandering in IOD ten opzichte van de uitgangssituatie voor het slechtste oog (IOD van het slechtste oog verwijst naar het oog met de hogere gemiddelde IOD overdag bij de uitgangssituatie). In feite bedroeg de bovengrens van het 95%-BI niet meer dan 0,14 mmHg in week 12.

Beide behandelgroepen vertoonden op alle follow-up-tijdpunten tijdens het gehele onderzoek statistisch en klinisch significante gemiddelde dalingen ten opzichte van de uitgangssituatie voor de IOD in het slechtste oog ($p < 0,001$). Gedurende het gehele 12-weken-durende onderzoek varieerden de gemiddelde veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie van de IOD voor het slechtste oog van -9,16 tot -7,98 mmHg voor de groep van conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing en van -9,03 tot -7,72 mmHg voor de groep van conserveermiddelbevattende bimatoprost/ timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

Bij elk follow-up-tijdstip in week 2, 6 en 12 bereikte conserveermiddelvrije bimatoprost/ timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing ook equivalente IOD-verlagende werkzaamheid ten opzichte van conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in de IOD van een gemiddeld oog en het slechtste oog.

Op basis van onderzoeken met conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing is het IOD-verlagende effect van bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing niet-inferieur aan het effect dat wordt bereikt met aanvullende therapie met bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Gegevens uit bestaande literatuur over conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing duiden op een hogere effectiviteit in verlaging van de IOD bij toediening 's avonds dan bij toediening 's ochtends. Bij de overweging van toediening 's ochtends of 's avonds dient echter rekening te worden gehouden met de te verwachten mate van trouw zijn aan de therapie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van conserveermiddelvrije bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het geneesmiddel bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

Plasmaconcentraties van bimatoprost en timolol werden bepaald in een cross-overonderzoek waarbij monotherapiebehandelingen werden vergeleken met behandeling met conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij gezonde personen. Systemische absorptie van de afzonderlijke componenten was minimaal en had geen invloed op gelijktijdige toediening bij een enkele formulering.

In twee 12-maanden-durende onderzoeken met conserveermiddelbevattende bimatoprost/ timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing, waarbij de systemische absorptie werd bepaald, was accumulatie van één van de afzonderlijke componenten niet geobserveerd.

Bimatoprost

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

Bimatoprost wordt matig verdeeld over lichaamsweefsels en het systemische distributie-volume 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 ongeveer 88%.

Bimatoprost is de belangrijkste, in het bloed circulerende vorm als het na oculaire toediening de systemische circulatie bereikt. Bimatoprost ondergaat vervolgens oxidatie, N-de-ethylering en glucuronidering om een grote verscheidenheid aan metabolieten te vormen.

Bimatoprost wordt voornamelijk 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 bij ouderen

Na tweemaal daagse dosering van bimatoprost 0,3 mg/ml was de gemiddelde AUC_{0-24 uur}-waarde van 0,0634ng•uur/ml bimatoprost bij ouderen (personen van 65 jaar of ouder) significant 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 ouderen als jonge personen zeer laag bleef als gevolg van oculaire toediening. Na verloop van tijd was er geen accumulatie van bimatoprost in het bloed en was het veiligheidsprofiel van ouderen en jonge patiënten vergelijkbaar.

Timolol

Na oculaire toediening van een 0,5% oogdruppeloplossing bij mensen, die een cataractoperatie ondergingen, was de piekconcentratie van timolol in het oogkamerwater 1 uur na toediening 898 ng/ml. Een deel van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd, waar het grotendeels wordt gemetaboliseerd in de lever. De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer 4 tot 6 uur. 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

Het geneesmiddel bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing geneesmiddel

Onderzoeken naar de oculaire toxiciteit van conserveermiddelbevattende bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing bij herhaalde dosering wijzen niet op een speciaal risico voor mensen. Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is voldoende bewezen.

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 carcinogeen potentieel. In onderzoeken met knaagdieren kon soortspecifieke abortus worden vastgesteld bij systemische blootstellingsniveaus, die 33 tot 97 maal de dosis waren 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 dosisgerelateerde perioculaire effecten gekenmerkt door een prominente bovenste en/of onderste groeve en verbreding van de fissurae van de oogleden. De verhoogde irispigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door een verhoogde stimulatie van melanineproductie in 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 werkings-mechanisme voor de 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

Natriumchloride

Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat

Citroenzuurmonohydraat E330

Natriumhydroxide E524 of/en zoutzuur E507 (voor aanpassing van de pH)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product na de eerste opening maximaal 28 dagen worden bewaard. Er zijn geen speciale bewaarcondities vereist. Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing van 3 ml in een witte ondoorzichtige LDPE-fles van 5 ml en witte Novelia-opening (HDPE en silicone) met een witte HDPE dop.

Verpakkingsgrootten: 1 of 3 flessen van 3 ml oplossing in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Ierland

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

RVG 120090

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2018

Datum van laatste verlenging: 29 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 28 februari 2025