

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ganzed 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).

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 prostaglandine-analogen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van ouderen)*

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één druppel Ganzed 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 oogdruppels, oplossing duiden op een hogere effectiviteit in verlaging van de IOD bij toediening 's avonds dan bij toediening 's ochtends. Bij de keuze tussen 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 Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierinsufficiëntie. Deze patiënten dienen dan ook met voorzichtigheid te worden behandeld.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van conserveermiddelvrije Ganzed 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.

Ganzed 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 een verleden met bronchiaal astma, ernstige chronische obstruerende longaandoening.
- Sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker. Manifeste hartinsufficiëntie, cardiogene shock.

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

Net als andere topisch toegediende oftalmische geneesmiddelen kunnen de werkzame stoffen (bimatoprost-timolol) van Ganzed 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 Ganzed. Bij deze patiënten mag Ganzed uitsluitend worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### Endocriene aandoeningen

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

Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

#### Hoornvliesaandoeningen

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

#### Andere bètablokkers

Het effect op de intraoculaire 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 een voorgeschiedenis 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.

#### Loslating van choroïdea

Loslating van choroïdea is gemeld bij 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 alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine bij de

baseline, 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) aangezien die zijn waargenomen tijdens behandeling met conserveermiddelvrije Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. Versterkte, bruine irispigmentatie is ook waargenomen tijdens behandeling met conserveermiddelbevattende 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 uiterlijke verschillen tussen beide ogen, als er maar één oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Maculair-oedeem, inclusief cystoïd maculair-oedeem, is gemeld met conserveermiddelbevattende Bimatoprost-Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing. Daarom dient Ganzed 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 maculair-oedeem (bijv. intraoculaire operatie, occlusie van de retinale ader, oogontsteking en diabetische retinopathie). In geval van actieve intraoculaire ontsteking (bijv. uveïtis) dient Ganzed met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de ontsteking kan verergeren.

### Huid

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

### Andere aandoeningen

Conserveermiddelvrije Ganzed 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 Ganzed gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd 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, parasymphaticomimetica, antiaritmica (waaronder amiodaron) en hartglycosiden 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. Ganzed 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 blootgestelde 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 echter wel een risico van intra-uteriene groeivertraging worden aangetoond. Daarnaast zijn er bij pasgeborenen verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire benauwdheid en hypoglykemie) waargenomen, als bètablokkers tot de geboorte werden toegediend. Als Ganzed tot de geboorte wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste dagen na de geboorte zorgvuldig te worden geobserveerd. 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 wel uitgescheiden. Ganzed mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van conserveermiddelvrije Ganzed 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**

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

#### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De bijwerkingen die in het klinische onderzoek met gebruikmaking van conserveermiddelvrije Ganzed 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 Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing waargenomen.

De meeste bijwerkingen die zijn gemeld met conserveermiddelvrije Ganzed 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 Ganzed 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 Ganzed 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**

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Immuunsysteem- aandoeningen</i>	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties, inclusief verschijnselen of symptomen van allergische dermatitis, angio-oedeem, oogallergie
<i>Psychische stoornissen</i>	Niet bekend	insomnie <sup>2</sup> , nachtmerrie <sup>2</sup>
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid <sup>2</sup>
	Niet bekend	dysgeusie <sup>2</sup>
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	conjunctivale hyperemie,

		periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	keratitis punctata, erosie van het hoornvlies <sup>2</sup> , brandend gevoel <sup>2</sup> , conjunctivale irritatie <sup>1</sup> , oogpruritus, prikkelend gevoel in het oog <sup>2</sup> , gevoel van vreemd lichaam in het oog, droge ogen, oogliderytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding <sup>2</sup> , zichtstoornis <sup>2</sup> , ooglidpruritus, verslechterde visuele scherpte <sup>2</sup> , blefaritis <sup>2</sup> , ooglidoeedeem, oogirritatie, toegenomen traanvorming, groei van wimpers
	Soms	iritis <sup>2</sup> , conjunctivaal oedeem <sup>2</sup> , ooglidpijn <sup>2</sup> , abnormaal gevoel in het oog <sup>1</sup> , asthenopie, trichiasis <sup>2</sup> , irishyperpigmentatie <sup>2</sup> , ooglidretractie <sup>2</sup> , wimperverkleuring (donkerder worden) <sup>1</sup>
	Niet bekend	cystoïd maculair oedeem <sup>2</sup> , zwelling van het oog, wazig zien <sup>2</sup>
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend	bradycardie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>	Vaak	rinitis <sup>2</sup>
	Soms	dyspneu
	Niet bekend	bronchospasme (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening) <sup>2</sup> , astma
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Vaak	pigmentatie van het ooglid <sup>2</sup> , hirsutisme <sup>2</sup> , huidhyperpigmentatie (perioculair)
	Niet bekend	alopecie <sup>2</sup>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	vermoeidheid

<sup>1</sup> bijwerkingen alleen waargenomen met conserveermiddelvrije Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

<sup>2</sup> bijwerkingen alleen waargenomen met conserveermiddelbevattende Bimatoprost-Timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

Net als andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt Ganzed (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 Ganzed 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>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	hypoglykemie <sup>1</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>	depressie <sup>1</sup> , geheugenverlies <sup>1</sup> , hallucinatie <sup>2</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> , loslating van de choroidea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4) <sup>1</sup> , keratitis <sup>1</sup> , blefarospasme <sup>3</sup> , retinale bloeding <sup>3</sup> , uveïtis <sup>3</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> , hypertensie <sup>3</sup> , fenomeen van Raynaud <sup>1</sup> , koude handen en voeten <sup>1</sup>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	exacerbatie van astma <sup>3</sup> , exacerbatie van COPD <sup>3</sup> , hoesten <sup>1</sup>
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	misselijkheid <sup>1,3</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>1,3</sup>
<i>Onderzoeken</i>	afwijkend resultaat leverfunctietesten (LFT) <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> bijwerkingen waargenomen met timolol

<sup>3</sup> bijwerkingen waargenomen met monotherapie met bimatoprost

### **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

#### 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.

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



Prostaglandine-analogen, waaronder Ganzed kunnen periorbitale lipodystrofische veranderingen induceren, wat kan leiden tot dieper worden van de sulcus van het ooglid ptosis van het ooglid, enofthalmie, 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 Ganzed 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 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 1) 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](http://www.lareb.nl)

### **4.9 Overdosering**

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

#### Bimatoprost

Als Ganzed 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/m<sup>2</sup>, is deze dosis ten minste 70 maal hoger dan de dosis van één fles Ganzed als die per ongeluk aan een kind van 10 kg zou 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 dialyseerbaar is.

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

Ganzed bevat twee werkzame stoffen: bimatoprost en timolol. Deze twee stoffen 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 Ganzed 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<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), 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 bèta<sub>1</sub>- en bèta<sub>2</sub>-adrenerge receptoren blokkeert en geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, direct verminderende werking op het myocard of lokaal anesthesische (membraanstabilerende) werking bezit. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Hoewel het exacte werkingsmechanisme niet helemaal duidelijk is, lijkt remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, die wordt veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie, waarschijnlijk.

### Klinische effecten

Een 12 weken durend (dubbelblind, gerandomiseerd) klinisch onderzoek (met parallelle groepen) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van conserveermiddelvrije Ganzed 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 Ganzed 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 tijdstip 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 baseline voor het slechtste oog (IOD van het slechtste oog verwijst naar het oog met de hogere gemiddelde IOD overdag bij de baseline). 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-tijdstippen tijdens het gehele onderzoek statistisch en klinisch significante gemiddelde dalingen ten opzichte van de baseline 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 baseline van de IOD voor het slechtste oog van -9,16 tot -7,98 mmHg voor de groep van conserveermiddelvrije Ganzed 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 Ganzed 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 Ganzed 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 therapietrouw.

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Het geneesmiddel Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

Plasmaconcentraties van bimatoprost en timolol werden bepaald in een cross-overonderzoek waarbij monotherapeutische behandelingen 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, 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 oculaire toediening is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag, terwijl er na verloop van tijd geen accumulatie kon worden vastgesteld. 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 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 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 onder vorming van een grote verscheidenheid aan metabolieten.

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<sub>0-24 uur</sub>-waarde van 0,0634 ng•uur/ml bimatoprost bij ouderen (personen 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 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 Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

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 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 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 versterkte 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 werkingsmechanisme 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 standpunt kan het product, na eerste opening, gedurende maximaal 28 dagen worden bewaard. Er zijn geen speciale bewaarcondities vereist. De gebruiker is verantwoordelijk voor andere bewaarperiodes en -condities bij gebruik.

## **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**

Horus Pharma  
22 Allée Camille Muffat  
INEDI 5  
06200 Nice  
Frankrijk

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

RVG 120091

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2018

Datum van laatste verlenging: 9 januari 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 17 juni 2024