

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ecbirio 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 6,83 mg timololmaleaat).

Elk flesje bevat 3 ml oplossing.

Hulpstof met bekend effect: fosfaat.

Elke ml oplossing bevat ongeveer 1,4 mg fosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Kleurloze, heldere oplossing

pH: 6,8 tot 7,6

osmolaliteit: 270 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 personen)

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

Gegevens uit bestaande literatuur over bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) duiden op een hogere effectiviteit in IOD-verlaging als Ecbirio '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

Ecbirio 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 Ecbirio bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oculair gebruik.

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.

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. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

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 een voorgeschiedenis van astma bronchiale, 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 (bimatoprost/timolol) in Ecbirio systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld (formulering voor meervoudig gebruik). 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 die behandeld worden voor 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 (i.e. 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 Ecbirio. Bij deze patiënten mag Ecbirio 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 alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine tegen de grenswaarde, blijken bimatoprost oogdruppels 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 de versterkte irispigmentatie, aangezien deze effecten zijn waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost en bimatoprost/timolol. 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 een oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Maculeus oedeem, inclusief cystoïd maculeus oedeem is gerapporteerd na gebruik van bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik). Daarom dient Ecbirio 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 Ecbirio met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de ontsteking kan verergeren.

Huid

Op plekken waar de huid herhaaldelijk in contact komt met Ecbirio -oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei. Daarom is het belangrijk dat Ecbirio 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 Ecbirio gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de intra-oculaire druk.

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

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, parasymphicomimetica, antiarrhythmica (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. Ecbirio 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 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-uteriene 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 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 terechtkomen 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. Ecbirio dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over de effecten van Ecbirio op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Ecbirio heeft geen of 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die in klinische studies met bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) werden gemeld, bleven beperkt tot de bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) of voor de afzonderlijke werkzame stoffen bimatoprost of timolol. In klinisch onderzoek zijn geen nieuwe bijwerkingen waargenomen die specifiek zijn voor bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik).

De meeste bijwerkingen die gemeld zijn bij gebruik van bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) waren oculair, mild van aard en geen ervan was ernstig. Op basis van een 12 weken durend onderzoek met bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) eenmaal daags toegediend, was de vaakst gemelde bijwerking van bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en vermoedelijk van niet-inflammatoire aard). Deze bijwerking trad op bij ongeveer 21% van de patiënten en leidde tot stopzetting van de behandeling bij 1,4% van de patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die gemeld zijn tijdens klinisch onderzoek met bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) en bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) (binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst) of die gemeld zijn in de postmarketingperiode.

De frequentie van de mogelijke bijwerkingen hieronder is bepaald met behulp van de volgende classificatie:

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>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	overgevoelighedsreacties waaronder tekenen of symptomen van allergische dermatitis, angio-oedeem, oogallergie
<i>Psychische stoornissen</i>	Niet bekend	slapeloosheid ² , nachtmerries ²
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid ²
	Niet bekend	dysgeusie ²
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	conjunctivale hyperemie, periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	keratitis punctata, 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 ² , zichtstoornis 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, trichiasis ² , irishyperpigmentatie ² , ooglidretractie ² , wimperverkleuring (donkerder worden) ¹
	Niet bekend	cystoïd maculeus oedeem ² , zwelling van het oog, wazig zien ²
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend	bradycardie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	rhinitis ²
	Soms	dyspneu

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	Niet bekend	bronchospasmen (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening) ² , astma
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	pigmentatie van het ooglid ² , hirsutisme ² , huidhyperpigmentatie (perioculair)
	Niet bekend	alopecia ²
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	vermoeidheid

¹bijwerkingen die alleen bij gebruik van de bimatoprost/timolol-formulering zonder conserveermiddelen zijn waargenomen

²bijwerkingen die alleen bij gebruik van de bimatoprost/timolol-formulering met conserveermiddel (benzalkoniumchloride) zijn waargenomen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Ecbirio 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 Ecbirio 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% en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

Net als andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt 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 nasystemische 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

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 verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis ¹ , paresthesie ¹ , cerebrale ischemie ¹ , duizeligheid ²
<i>Oogaandoeningen</i>	verminderde gevoeligheid van het hoornvlies ¹ , diplopie ¹ , ptosis ¹ , choroïdeuze loslating na filtratie-chirurgie (zie rubriek 4.4) ¹ , keratitis ¹ , blefarospasme ² , retinale bloeding ² , uveïtis ² , oogafscheiding ² , last van het oog ²
<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 , hypertensie ² , het 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 , abdominale pijn ¹ , braken ¹
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	psoriasisachtige huiduitslag ¹ of exacerbatie van psoriasis ¹ , huiduitslag ¹ , huidverkleuring (perioculair) ²
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</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 ²

¹ bijwerkingen waargenomen met timolol

² bijwerkingen waargenomen met bimatoprost

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels

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

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Bimatoprost

Bij accidentele inname van bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) kan de volgende informatie nuttig zijn: in twee weken durende onderzoeken met muizen en ratten hebben orale doses bimatoprost van maximaal 100 mg/kg/dag niet tot enige toxiciteit geleid. Deze doses komen overeen met een voor de mens equivalente dosis van respectievelijk 8,1 en 16,2 mg/kg en zijn ten minste 7,5 maal hoger dan de hoeveelheid bimatoprost bij accidentele inname van de volledige inhoud van een doos bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) (90 flesjes voor éénmalig gebruik x 0,4 ml; 36 ml) door een kind dat 10 kg weegt [(36 ml*0,3 mg/ml bimatoprost)/10 kg; 1,08 mg/kg].

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: oftalmologische bètablokkers, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Ecbirio 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 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 bèta₁- en bèta₂-adrenerge receptoren blokkeert en geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, direct de hartfunctie verminderende werking of lokaal anesthesische (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

In een 12 weken durend klinisch onderzoek (dubbel gemaskeerd, gerandomiseerd, met parallelle groepen) werden de werkzaamheid en veiligheid van bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) vergeleken met bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie. Bij gebruik van bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) werd een IOD-verlagende werkzaamheid bereikt die niet inferieur was ten opzichte van bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik): de bovengrens van het 95%-BI voor het verschil tussen de behandelingen lag binnen de vooraf bepaalde limiet van 1,5 mm Hg bij elk meetpunt dat beoordeeld werd (0 uur, 2 uur en 8 uur) in week 12 (voor de primaire analyse), en ook in week 2 en week 6 voor de gemiddelde verandering in IOD van het slechtste oog ten opzichte van de uitgangssituatie (IOD van het slechtste oog betekent het oog met de hoogste gemiddelde diurnale IOD

in de uitgangssituatie). De bovengrens van het 95%-BI was zelfs nooit hoger dan 0,14 mm Hg in week 12.

In beide behandelgroepen werden statistisch en klinisch significante gemiddelde IOD-verlagingen in het slechtste oog ten opzichte van de uitgangssituatie vastgesteld bij elk follow-upmeetpunt gedurende het onderzoek ($p < 0,001$). De gemiddelde verandering van IOD in het slechtste oog ten opzichte van de uitgangssituatie varieerde tussen -9,16 en -7,98 mm Hg in de groep die behandeld werd met bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik), en tussen -9,03 en -7,72 mm Hg in de groep die behandeld werd met bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) gedurende het 12 weken durende onderzoek.

De IOD-verlagende werkzaamheid die bereikt werd met bimatoprost/timolol (formulering voor éénmalig gebruik) en bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) was ook gelijkwaardig voor wat betreft de IOD in het gemiddelde oog en het slechtste oog bij elk follow-upmeetpunt in week 2, week 6 en week 12.

Op basis van onderzoek met bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) is het IOD-verlagende effect van bimatoprost/timolol niet inferieur aan het effect dat bereikt wordt met de combinatie van bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Gegevens uit bestaande literatuur over bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) 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 jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Geneesmiddel met bimatoprost/timolol

Tijdens een dubbelblinde studie, waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) 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 onderzoeken met bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) waarin de systemische absorptie werd gemeten, werd geen accumulatie van één van de afzonderlijke bestanddelen waargenomen.

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 $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ -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-de-ethylering 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 van bimatoprost 0,3 mg/ml 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

Geneesmiddel met bimatoprost/timolol

Studies naar de oculaire toxiciteit van bimatoprost/timolol (formulering voor meervoudig gebruik) 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 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

Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Citroenzuurmonohydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide of zoutzuur, verdund (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Vóór opening: 2 jaar

Na opening van het flesje is dit medicijn gedurende 90 dagen houdbaar als het beneden 25 °C bewaard wordt.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 90 dagen bij 25 ± 2 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product na opening maximaal 90 dagen beneden 25 °C worden bewaard. Andere bewaartijden en –condities 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 na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wit flesje (5 ml) van polyethyleen met een lage dichtheid (LDPE) dat 3 ml oplossing bevat, met een dop met druppelpipet van polyethyleen met een hoge dichtheid (HDPE) voor meervoudig gebruik en een verzegelde schroefdop van HDPE.

De dop met druppelpipet heeft een siliconen ventielsysteem dat terugvloeiing van gecontamineerde vloeistof in het flesje voorkomt en dat een instroom van gefilterde lucht mogelijk maakt.

Verpakkingsgrootten:

Dozen met 1 of 3 flesjes die elk 3 ml oplossing bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italië

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

RVG 122568

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 6 august 2024