

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost/Timolol Brown & Burk 0,3 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost en timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,38 mg fosfaten in iedere 0,4 ml oplossing overeenkomend met 0,95 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik.

Kleurloze tot lichtgele oplossing.

pH: Tussen 6,80 en 7,50

Osmolaliteit: Tussen 260 en 330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten)

De aanbevolen dosis is eenmaal daags één druppel Bimatoprost/Timolol Brown & Burk in het aangetaste oog (of ogen), ofwel 's ochtends ofwel 's avonds toegediend. Elke dag op hetzelfde tijdstip toedienen.

Gegevens uit bestaande literatuur over Bimatoprost/Timolol Brown & Burk 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).

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eén verpakking is voldoende om beide ogen te behandelen. Ongebruikte oplossingen dienen direct na gebruik weggegooid te worden. Als er één dosis is overgeslagen, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende, geplande dosis op het gebruikelijke tijdstip. De eenmaal daagse dosis van één druppel per aangetast oog (of ogen) mag niet worden overschreden.

Nier- en leveraandoeningen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als andere topisch toegediende geneesmiddelen voor het oog kunnen de werkzame bestanddelen zoals bimatoprost/timolol systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld. Als gevolg van de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde typen cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die met systemische bètablokkers zijn waargenomen. Het voorkomen 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), die met bètablokkers worden behandeld wegens hypotensie dienen kritisch te worden geëvalueerd en behandeling met andere werkzame stoffen dient te worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten op verschijnselen van verergering van deze aandoeningen en op bijwerkingen worden gecontroleerd.

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

Bloedvataandoeningen:

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.

Ademhalingsstoornissen:

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

Bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk. Bij deze patiënten mag Bimatoprost/Timolol Brown & Burk uitsluitend worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke 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 gevolgd te worden. 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 ten opzichte van herhaalde blootstelling aan die allergenen zijn 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 hiervan op de hoogte te worden gesteld.

Lever:

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een milde leveraandoening of een abnormale alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine tegen de grenswaarde blijkt bimatoprost gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie te hebben. Er zijn geen bijwerkingen op de leverfunctie bekend van timolol dat in de ogen wordt aangebracht.

Oog:

De patiënten dienen vóór de start van de behandeling geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP), en de versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk. 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, werd waargenomen na gebruik van

Bimatoprost/Timolol Brown & Burk. Daarom dient Bimatoprost/Timolol Brown & Burk met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met afakie, bij patiënten met pseudofakie met een gescheurd achterste lenskapsel en bij patiënten met vastgestelde risicofactoren voor maculeus oedeem (bijv. intra-oculaire operatie, occlusie van de retinale ader, oculaire ontsteking en diabetische retinopathie).

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

Huid

Het is mogelijk dat zich haargroei ontwikkelt op plaatsen waar de Bimatoprost/Timolol Brown & Burk oplossing herhaaldelijk met de huid in contact komt. Het is daarom belangrijk om Bimatoprost/Timolol Brown & Burk volgens de instructies aan te brengen en te voorkomen dat het over de wang of een ander gedeelte van de huid loopt.

Overige aandoeningen

Bimatoprost/Timolol Brown & Burk is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair inflammatoir geslotenkamerhoekglaucoom, congenitaal glaucoom of nauwe-kamerhoekglaucoom.

In onderzoeken met bimatoprost 0,3 mg/ml bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie is aangetoond dat het vaker blootstellen van het oog aan meer dan één dosis bimatoprost dagelijks het IOD-verlagende effect kan verkleinen. Patiënten die Bimatoprost/Timolol Brown & Burk met andere prostaglandine-analogen gebruiken, dienen onder controle te staan voor eventuele veranderingen in intra-oculaire druk.

Hulpstoffen: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per 0.3 mg/ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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 gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Er is incidenteel melding gemaakt van mydriasis 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 bimatoprost/timolol bij zwangere vrouwen. Bimatoprost/Timolol Brown & Burk mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer dit strikt 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 zijn geen foetale misvormingen waargenomen, maar er kon bij orale toediening van bètablokkers echter wel een risico op intra-uteriene groeiretardatie worden aangetoond. Daarnaast zijn er bij neonaten verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, respiratoire benauwdheid en hypoglykemie) waargenomen, wanneer bètablokkers tot de geboorte werden toegediend. Als Bimatoprost/Timolol Brown & Burk tot de geboorte wordt toegediend, dient de neonaat de eerste dagen na de geboorte zorgvuldig geobserveerd te worden. Uit experimenteel onderzoek bij dieren met timolol is reproductietoxiciteit waargenomen bij doses die aanzienlijk hoger waren, dan in de klinische praktijk gebruikt zouden worden (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 in de moedermelk wordt uitgescheiden. In de melk van zogende ratten kon het echter wel worden aangetoond. Bimatoprost/Timolol Brown & Burk dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Bimatoprost/Timolol Brown & Burk heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle lokale behandelingen van het oog, wanneer na toediening kortstondig een wazig zicht optreedt, moet de patiënt wachten tot het zicht beter is alvorens te gaan rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meeste bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk waren oculair en mild van aard en geen ervan was ernstig. Uit de gegevens van klinisch onderzoek, dat 12 weken heeft geduurd en waarbij bimatoprost/timolol 1 keer per dag werd toegediend, bleek conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en vermoedelijk van niet-inflammatoire aard) de meest gerapporteerde bijwerking te zijn bij ca. 21% van de patiënten en leidde bij 1,4% van de patiënten tot het stopzetten van de behandeling.

Tabel met bijwerkingen

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

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

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties, waaronder tekenen en symptomen van allergische dermatitis, angio-oedeem, oogallergie
Psychische stoornissen	Niet bekend	Slapeloosheid ² , nachtmerrie ²
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn,
	Niet bekend	Dysgeusie ² , duizeligheid
	Zeer vaak	Conjunctivale hyperemie, Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	Keratitis punctata, erosie van het hoornvlies ² , brandend gevoel ² , conjunctivale irritatie ¹ , oogpruritis, prikkelend gevoel in het oog ² , gevoel van vreemd voorwerp in het oog, droge ogen, ooglid-erytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding, zichtstoornis ² , ooglidpruritus, verslechterde visuele scherpte ² , blefaritis ² , oogledoedeem, oogirritatie, toegenomen traanvorming, groei van wimpers.
Oogaandoeningen	Soms	Iritis ² , conjunctivaal oedeem ² , ooglidpijn ² , abnormaal gevoel in het oog ¹ , asthenopie, trichiasis ² ,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		irishyperpigmentatie ² , ooglidretractie ² , wimperverkleuring (donkerder worden) ¹ .
	Niet bekend	Cystoïd maculeus oedeem ² , zwelling van het oog, wazig zien ² , oculair ongemak
Hartaandoeningen:	Niet bekend	Bradycardie
Vaataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Rhinitis ²
	Soms	Dyspneu
	Niet bekend	Bronchospasmen (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening) ² , astma
Huid- en	Vaak	Pigmentatie van het ooglid ² , hirsutisme ² , hyperpigmentatie van de huid (perioculair)

onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Alopecia, huidverkleuring (perioculair)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	vermoeidheid

¹ bijwerkingen alleen waargenomen met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk formulering voor eenmalig gebruik

² bijwerkingen alleen waargenomen met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk formulering voor meervoudig gebruik

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost/Timolol Brown & Burk kunnen periorbitale lipodystrofische

veranderingen induceren, wat kan leiden tot dieper worden van de sulcus van het ooglid ptosis van het ooglid, enoftalmie, terugtrekking van het ooglid, involutie van dermatochalasie en zichtbaarheid van onderste sclera. De veranderingen zijn meestal mild en kunnen al binnen een maand na start van de behandeling met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk 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 2) en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

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

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

Tabel 2

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties, incl. anafylaxie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie ¹
Psychische stoornissen	Depressie ¹ , geheugenverlies ¹ , hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen	Syncope ¹ , cerebrovasculair accident ¹ , toename van verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis ¹ , paresthesie ¹ , cerebrale ischemie ¹
Oogaandoeningen	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
Hartaandoeningen:	Atrioventriculair blok ¹ , hartstilstand ¹ , aritmie ¹ , hartfalen ¹ , congestief hartfalen ¹ , pijn op de borst ¹ , palpitaties ¹ , oedeem ¹
Vaataandoeningen	Hypotensie ¹ , het fenomeen van Raynaud ¹ , koude handen en voeten ¹
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Exacerbatie van astma ² , exacerbatie van COPD ² , hoesten ¹
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid ^{1,2} , diarree ¹ , dyspepsie ¹ , droge mond ¹ ,
Huid- en onderhuidaandoeningen	Psoriasisachtige huiduitslag ¹ , of exacerbatie van
Skeletspierstelsel- en	Myalgie ¹
Voortplantingsstelsel- en	Seksuele disfunctie ¹ , verminderd libido ¹
Algemene aandoeningen en	Asthenie ^{1,2}
Onderzoeken	Afwijkend resultaat leverfunctietesten (LFT) ²

¹ bijwerkingen waargenomen met timolol

² bijwerkingen waargenomen met bimatoprost

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende

oogdruppels

Bij sommige patiënten met aanzienlijk 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 het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk of een verband met toxiciteit is onwaarschijnlijk.

Bimatoprost

Als Bimatoprost/Timolol Brown & Burk per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: in twee weken durende studies met ratten en muizen hebben oraal toegediende bimatoprost-doses van maximaal 100 mg/kg/dag niet tot enige toxiciteit geleid. Dit komt overeen met een equivalente dosis voor de mens van respectievelijk 8,1 en 16,2 mg/kg.

Deze doses zijn ten minste 7,5 maal hoger dan de totale hoeveelheid bimatoprost in een compleet doosje met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk voor eenmalig gebruik (90 ampullen voor eenmalig gebruik x 0,4 ml = 36 ml) als die per ongeluk zou worden toegediend aan een kind van 10 kg [(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.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Bimatoprost/Timolol Brown & Burk 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 Brown & Burk treedt snel in.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief werkzaam bestanddeel. Het is een synthetisch prostamide, dat qua structuur gerelateerd is aan prostaglandine $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$), maar geen interactie heeft met een van de bekende prostaglandinereceptoren. Bimatoprost bootst selectief de effecten na van nieuw ontdekte op biotechnologische wijze gesynthetiseerde stoffen genaamd prostamiden. De prostamidereceptor is echter qua structuur nog niet geheel opgehelderd. 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 β_1 en β_2 (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympathicomimetische, direct myocardonderdrukkende of lokaal anesthetische (membraan stabiliserende) activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater. Ofschoon het exacte werkingsmechanisme nog niet vaststaat, lijkt remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie, waarschijnlijk.

Klinische effecten

In een 12 weken durende (dubbelblind, gerandomiseerd, met parallelgroep) klinische studie werd bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie de werkzaamheid en veiligheid van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk voor eenmalig gebruik vergeleken met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk (formulering voor meervoudige doses). De IOD-verlagende werkzaamheid van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk voor eenmalig gebruik was niet inferieur aan die van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk (formulering voor meervoudige doses): de bovengrens van de 95% CI van het verschil tussen beide behandelingen lag op elk onderzocht tijdstip (uren 0, 2 en 8) binnen de vooraf gedefinieerde marge van 1,5 mm Hg op week 12 (voor de primaire analyse), en tevens op week 2 en 6, voor de gemiddelde IOD- verandering ten opzichte van baseline voor het slechtste oog (IOD van het slechtste oog heeft betrekking op het oog met de hoogste gemiddelde diurnale IOD bij baseline). De bovengrens van de 95% CI kwam op week 12 zelfs niet hoger dan 0,14 mm Hg.

Beide behandelingsgroepen lieten een zowel statistisch als klinisch significante gemiddelde afname ten opzichte van baseline zien in IOD van het slechtste oog op alle controletijdstippen gedurende de studie ($p < 0,001$). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline in IOD van het slechtste oog liepen tijdens de 12-weekse studie in de groep met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk (voor eenmalig gebruik) uiteen van -9,16 tot -7,98 mm

Hg, en in de groep met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk (formulering voor meervoudige doses) van -9,03 tot -7,72 mm Hg.

Ook op alle controletijdstippen tijdens week 2, 6 en 12 was Bimatoprost/Timolol Brown & Burk voor eenmalig gebruik even werkzaam voor IOD verlaging in het gemiddelde en het slechtste oog als Bimatoprost/Timolol Brown & Burk (formulering voor meervoudige doses).

Gebaseerd op studies met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk (voor meervoudige doses) is het IOD-verlagende effect van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk niet minder dan het effect van een gecombineerde therapie met bimatoprost (eenmaal daags) en timolol (tweemaal daags).

Gegevens uit bestaande literatuur over Bimatoprost/Timolol Brown & Burk 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het geneesmiddel Bimatoprost/Timolol Brown & Burk

Plasmaconcentraties van bimatoprost en timolol werden vastgesteld in een cross-overonderzoek waarbij monotherapeutische behandelingen werden vergeleken met behandeling met Bimatoprost/Timolol Brown & Burk bij gezonde personen. Systemische absorptie van de afzonderlijke componenten was minimaal en niet beïnvloed door gelijktijdige toediening middels een enkele formulering.

In twee 12-maanden-durende onderzoeken waarbij systemische absorptie werd gemeten, werd er geen accumulatie van één van de afzonderlijke componenten waargenomen.

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 oculaire 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 dosering tot onder de laagste detectielimiet (0,025 ng/ml). Op dag 7 en 14 waren de gemiddelde C_{max}- en AUC₀₋₂₄ 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 concentratie van het geneesmiddel 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 plasma-eiwitbinding van bimatoprost is ongeveer 88%.

Bimatoprost is de belangrijkste in het bloed circulerende vorm zodra 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; tot maximaal 67% van een aan gezonde volwassenen 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 oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering van bimatoprost 0,3 mg/ml was de gemiddelde AUC₀₋₂₄ uur- waarde van 0,0634 ng*uur/ml bimatoprost bij ouderen (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 oudere 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 oudere 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 Brown & Burk

Studies naar de oculaire toxiciteit van Bimatoprost/Timolol Brown & Burk bij herhaalde doseringen 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, verkregen bij mensen 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 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

Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat (E339)
Citroenzuur monohydraat (E330)
Zoutzuur (E507) of natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Zodra de ampul uit de folieverpakking is gehaald, moet deze binnen 7 dagen gebruikt worden. Alle ampullen moeten in de folieverpakking worden bewaard en 7 dagen na de eerste opening van de folieverpakking worden weggegooid.

Bewaar de ampullen in de folieverpakking en bewaar de folieverpakking in de doos ter bescherming tegen licht en vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen bijzondere bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening van de folieverpakking, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Natuurlijke doorschijnende LDPE (polyethyleen met lage dichtheid) verpakkingen (ampullen) voor eenmalig gebruik.

Elke ampul bevat 0,4 ml oplossing. 5 ampullen zijn verpakt in een vacuüm, aluminium folieverpakking.

Verpakkingsgrootte:

30 x 0,4 ml (6 folieverpakkingen met elk 5 ampullen voor eenmalig gebruik) in een kartonnen doosje

60 x 0,4 ml (12 folieverpakkingen met elk 5 ampullen voor eenmalig gebruik) in een kartonnen doosje

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

Brown & Burk IR Ltd.
22 Northumberland Road,
Ballsbridge,
Dublin 4
Ierland

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

RVG 126862

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 13 juli 2022