

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 0,00966 mg bimatoprost.

Hulpstoffen met bekend effect

Eén ml oplossing bevat 0,949 mg fosfaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik.

Heldere kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH-bereik van 6,80 tot 8,00 en Osmolaliteit van 270 tot 330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Vermindering van verhoogde intra-oculaire druk in chronisch openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (als monotherapie of als aanvullende behandeling met bètablokkers).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen), 's avonds toegediend. De eenmaal daagse dosis mag niet worden overschreden aangezien frequentere toediening het effect van de intra-oculaire drukverlaging kan verminderen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eén verpakking is voldoende voor het behandelen van beide ogen. Ongebruikte oplossingen dienen direct na gebruik weggegooid te worden.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen:

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met nier- of matige tot ernstige leverfunctiestoornissen en dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Bij patiënten met een geschiedenis van een milde leveraandoening of een abnormaal alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) en/of bilirubine basiswaarde had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (formulering voor meervoudige doses), oplossing gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie.

Wijze van toediening

Wanneer er meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, dient tussen de verschillende toedieningen minstens 5 minuten wachttijd te zitten.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculair

De patiënten dienen vóór de start van de behandeling geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP), en versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik. 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)..

Cystoïd maculair oedeem is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) na het gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (formulering voor meervoudige doses). Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten waarvan risicofactoren voor maculair oedeem (bijvoorbeeld afakische patiënten, pseudofakische patiënten met een gescheurd posterior lenskapsel) bekend zijn.

Er zijn zeldzame spontane gevallen gemeld van reactivering van eerdere cornea-infiltraten of oculaire infecties in combinatie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (formulering voor meervoudige doses). Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante oculaire virusinfecties (bijvoorbeeld herpes simplex) of uveïtis/iritis.

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir, geslotenkamerhoekglaucoom, congenitaal glaucoom of nauwekamerhoekglaucoom.

Huid

Het is mogelijk dat zich haargroei ontwikkelt op plaatsen waar Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik bij herhaling in contact komt met de huid. Daarom is het belangrijk om Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik volgens de instructies aan te brengen en te voorkomen dat het over de wang of een ander stuk huid loopt.

Luchtwegen

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie. Hoewel er beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met een voorgeschiedenis van astma of COPD, zijn er in de ervaring na het in de handel brengen zowel meldingen van exacerbatie van astma, dyspneu en COPD als meldingen van astma ontvangen. De frequentie van deze symptomen is niet bekend. Patiënten met COPD, astma of een vanwege andere aandoeningen verstoorde ademhalingsfunctie dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Cardiovasculair

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met een hartblokkade die ernstiger is dan eerstegraads of ongecontroleerd congestief hartfalen.. Er is een beperkt aantal spontane gevallen van bradycardie of hypotensie in combinatie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (formulering voor meervoudige doses) gemeld. Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanleg voor een lage hartslag of lage bloeddruk.

Overige informatie

In onderzoeken met bimatoprost 0,3 mg/ml bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie is aangetoond dat vaker blootstellen van het oog aan meer dan één dosis bimatoprost per dag het IOP-verlagende effect kan verkleinen. Patiënten die Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml, oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik met andere prostaglandine-analogen gebruiken, zouden gecontroleerd moeten worden op veranderingen in intra-oculaire druk.

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten die contactlenzen dragen.

Voorafgaand aan het indruppelen dienen contactlenzen verwijderd te worden en kunnen vervolgens 15 minuten na het toedienen weer worden ingebracht

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om te voorkomen dat de punt van de dispenser in contact komt met het oog of de omliggende structuren. Dit om oogletsel en contaminatie van de oplossing te voorkomen.

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 onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er worden bij de mens geen interacties verwacht, daar systemische concentraties van bimatoprost extreem laag zijn (minder dan 0,2 ng/ml) na oculair gebruik met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (formulering voor meervoudige doses). Bimatoprost wordt gebiotransformeerd via enkele of meerdere enzymen en routes en er zijn geen invloed op levermetaboliserende enzymen opgemerkt in preklinische studies.

Bij klinische studies werd bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (formulering voor meervoudige doses) gelijktijdig gebruikt met een aantal verschillende bètablokkerende oftalmica zonder aanwijzingen van interacties.

Gelijktijdig gebruik van Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik en antiglaucommiddelen anders dan topische bètablokkers is niet geëvalueerd tijdens aanvullende glaucomtherapie.

Er bestaat een risico op het verkleinen van het IOP-verlagend effect van prostaglandine-analogen (zoals Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppel, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik) bij patiënten met glaucom of oculaire hypertensie bij gebruik met andere prostaglandine-analogen (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van bimatoprost bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is bij toediening van hoge, voor de moeder toxische doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is onbekend of bimatoprost wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies op dieren hebben de uitscheiding van bimatoprost in moedermelk aangetoond. Een beslissing dient te worden genomen om de borstvoeding stop te zetten of om de therapie met Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik stop te zetten, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van bimatoprost op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle oculaire behandelingen, 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

In een klinische studie van 3 maanden kreeg ongeveer 29% van de patiënten behandeld met Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik last van bijwerkingen. De meest frequent gemelde bijwerking was conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en van niet inflammatoire aard) bij 24% van de patiënten en oogpruritus bij 4% van de patiënten. In de studie van 3 maanden is ongeveer 0,7% van de patiënten in de Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik groep gestopt met de behandeling als gevolg van bijwerkingen.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische onderzoeken met Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik of in de postmarketingperiode. De meeste bijwerkingen waren oculair, mild en geen hiervan was ernstig:

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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voorkomende bijwerkingen worden gerangschikt volgens Systeem/Orgaanklasse in tabel 1. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	soms	hoofdpijn
	niet bekend	duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	zeer vaak	conjunctivale hyperemie, Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	vaak	keratitis punctata, oogirritatie, vreemdlichaamgevoel in de ogen, droge ogen, oogpijn, oogpruritus, groei van wimpers, ooglid-erytheem
	soms	asthenopie, conjunctivaal oedeem, fotofobie, verhoogde traanvorming irishyperpigmentatie, wazig zien, ooglidpruritus, ooglidoedeem
	niet bekend	oogafscheiding, oculair ongemak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	niet bekend	astma, exacerbatie van astma, exacerbatie van COPD en dyspneu
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	vaak	hyperpigmentatie van de huid (perioculair)
	soms	afwijkende haargroei
	niet bekend	verkleuring van de huid (perioculair)
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	niet bekend	Overgevoeligheidsreactie, waaronder tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
<i>Bloedvataandoeningen</i>	niet bekend	hypertensie

In klinische studies zijn meer dan 1800 patiënten behandeld met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses). Wanneer de gegevens van Fase III monotherapie en aanvullend gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) worden gecombineerd zijn de meest gemelde bijwerkingen:

- groei van wimpers bij maximaal 45% in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe gevallen afnemend tot 7% na 2 jaar en 2% na 3 jaar
- conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en waarschijnlijk van een niet-inflammatoire aard) bij maximaal 44% in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe gevallen afnemend tot 13% na 2 jaar en 12% na 3 jaar
- oculaire pruritus bij maximaal 14% van de patiënten in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe gevallen afnemend tot 3% na 2 jaar en 0% na 3 jaar.

Minder dan 9% van de patiënten zijn gestopt in verband met bijwerkingen in het eerste jaar met de incidentie van additioneel staken door de patiënt van 3% na zowel 2 en 3 jaar.

Bijwerkingen die tijdens een klinische studie van 12 maanden met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) werden gemeld, staan vermeld in tabel 2, echter met een hogere frequentie dan bij bimatoprost 0,3 mg/ml (voor eenmalig gebruik). De meeste bijwerkingen waren oculair, mild tot matig en geen hiervan was ernstig.

Tabel 2

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	vaak	hoofdpijn
<i>Oogaandoeningen</i>	zeer vaak	oculaire pruritus, groei van wimpers
	vaak	asthenopie, conjunctivaal oedeem, fotofobie, tranen, versterkte irispigmentatie; wazig zien
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	vaak	ooglidpruritis

Als aanvulling op de bijwerkingen die werden waargenomen bij Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik, staan in tabel 3 de bijwerkingen die werden waargenomen bij bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses). De meeste bijwerkingen waren oculair, mild tot matig en geen hiervan was ernstig.

Tabel 3

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	soms	duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	vaak	corneale erosie, brandende ogen, allergische conjunctivitis, blefaritis, afname van gezichtsscherpte, oogafscheiding, zichtstoornis, donker worden van wimpers
	soms	retinale bloeding, uveïtis, cystoïd maculair oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	vaak	hypertensie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	soms	misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	niet bekend	periorbitaal oedeem
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	soms	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	vaak	abnormale leverfunctietest

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik 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 Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik 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.

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 gevolgd worden. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over overdosering bij de mens. Het optreden van overdosering is onwaarschijnlijk na oculair gebruik.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Wanneer Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: Bij kortdurende studies op ratten en muizen hebben orale (via sondevoeding) doses van maximaal 100 mg/kg/dag bimatoprost geen toxiciteit opgeleverd. Deze dosis is minstens 22 maal hoger dan een onopzettelijke inname van de volledige inhoud van een verpakking Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik (30 x 0,4 ml verpakking voor eenmalig gebruik; 12 ml) bij een kind van 10 kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica, prostaglandine-analogen, ATC-code: S01EE03.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme via welke bimatoprost de intra-oculaire druk bij mensen vermindert, is door de uitstroming van het waterachtige vocht door het trabeculaire netwerk te verhogen en de uveosclerale uitstroming te versterken. De verlaging van de intra-oculaire druk start ongeveer 4 uur na de eerste toediening en het maximale effect wordt binnen ongeveer 8 tot 12 uur bereikt. De duur van het effect wordt gedurende minstens 24 uur in stand gehouden.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief middel. Het is een synthetisch prostamide, qua structuur gerelateerd aan prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}), die zijn werking niet uitoefent via enig bekende prostaglandinereceptor. 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.

Klinische werkzaamheid

In een 12 weken durende (dubbel gemaskeerd, gerandomiseerd, met parallelle groep) klinische studie werd de werkzaamheid en veiligheid van Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik vergeleken met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses). Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik bereikte een niet-inferieure IOD-verlagende werkzaamheid in vergelijking met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) voor een IOD-verandering in het slechtste oog ten opzichte van de uitgangspositie bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie. Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik bereikte ook een equivalente IOD-verlagende werkzaamheid met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) in de gemiddelde IOD bij elk follow-up-tijdstip bij weken 2, 6 en 12.

Gedurende 12 maanden monotherapie behandeling met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses), versus timolol, bij volwassenen varieerde de gemiddelde verandering van de uitgangspositie van intra-oculaire druk in de ochtend (08:00) van -7,9 tot -8,8 mmHg. Bij elk bezoek schommelden de gemiddelde diurnale IOD waarden gemeten gedurende de 12-maanden studieperiode met niet meer dan 1,3 mm Hg gedurende de dag en waren nooit groter dan 18,0 mmHg.

In een klinische studie van 6 maanden met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses), versus latanoprost, werd gedurende de studie bij elk bezoek een statistisch superieure reductie waargenomen in gemiddelde ochtend IOD (variërend van -7,6 tot -8,2 mm Hg voor bimatoprost versus -6,0 tot -7,2 mm Hg voor latanoprost). Conjunctivale hyperemie, groei van oogwimpers en oogpruritus waren statistisch aanzienlijk hoger voor bimatoprost dan voor latanoprost. stakingscijfers als gevolg van bijwerkingen waren echter laag met geen statistisch gezien aanzienlijk verschil.

Vergeleken met de behandeling met alleen bètablokkers, verlaagt adjunctieve therapie met bètablokkers en bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) de gemiddelde oculaire druk in de ochtend (08:00) met -6,5 tot -8,1 mm Hg.

Er is beperkte beschikbare ervaring met patiënten met openkamerhoekglaucoom met pseudo-exfoliatief en pigmentair glaucoom en chronisch geslotenkamerhoekglaucoom met patente iridotomie.

Tijdens klinische experimenten zijn er geen klinisch relevante effecten op hartslag en bloeddruk opgemerkt.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bimatoprost penetreert de menselijke cornea en sclera goed in vitro. Na oculair gebruik bij volwassenen is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag zonder ophoping na verloop van tijd. Na oculaire toediening, eenmaal daags van één druppel Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml oogdruppels (oplossing, in verpakking voor eenmalig gebruik) in beide ogen gedurende twee weken, piekten de bloedconcentraties binnen 10 minuten na dosering en daalden binnen 1,5 uur na dosering tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml). De gemiddelde C_{max} en $AUC_{0-24uur}$ waarden waren gelijk respectievelijk op dag 7 en 14 bij ongeveer 0,08 ng/ml en 0,09 ng•u/ml, hetgeen erop wijst dat een constante concentratie van bimatoprost werd bereikt tijdens de eerste week van oculair gebruik.

Distributie

Bimatoprost wordt matig verdeeld in lichaamswefsels en het systemische distributievolume bij de mens in steady-state was 0,67 l/kg. In menselijk bloed is bimatoprost voornamelijk in het plasma aanwezig. De plasma-eiwitbinding van bimatoprost is ongeveer 88%.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Bimatoprost wordt primair uitgescheiden door middel van nierexcretie; tot maximaal 67% van een intraveneuze dosis toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers 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/u/kg

Eigenschappen bij oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering van Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml is de gemiddelde $AUC_{0-24uur}$ waarde van 0,0634 ng•u/ml bimatoprost bij ouderen (patiënten van 65 jaar of ouder) aanzienlijk hoger dan 0,0218 ng•u/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant daar systemische blootstelling voor zowel oudere 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 het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij oudere en jonge patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Apen waaraan gedurende 1 jaar oculair bimatoprost is toegediend in een concentratie van $\geq 0,3$ mg/ml per dag, hadden een verhoging in irispigmentatie en reversibele dosis-gerelateerde perioculaire effecten gekenmerkt door een verbreding van de boven- en/of ondersulcus en verbreding van de palpebrale fissurae. 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 werden geen functionele of microscopische veranderingen in verband met perioculaire effecten opgemerkt en het werkingsmechanisme voor de perioculaire veranderingen is onbekend.

In een serie in-vitro- en in-vivo-studies was bimatoprost niet mutageen of carcinogeen.

Bimatoprost had geen invloed op de vruchtbaarheid van ratten bij doses tot maximaal 0,6 mg/kg/dag (minstens 103 keer de beoogde blootstelling bij mensen). In onderzoeken van embryo/foetus-ontwikkeling bij muizen en ratten bij doses die respectievelijk minstens 860 keer of 1700 keer hoger waren dan de dosis bij mensen, werd abortus wel, maar werden effecten op de ontwikkeling niet waargenomen. Deze doses resulteerden in een systemische blootstelling die ten minste 33 of 97 keer hoger dan de beoogde blootstelling bij mensen. Bij peri-/postnatale studies bij ratten leidde toxiciteit bij de moeder tot verkorte zwangerschap, foetusdood en afgenomen lichaamsgewicht van jongen bij een dosering van $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minstens 41 keer hoger dan de beoogde blootstelling bij mensen). Neurologische gedragsfuncties bij jongen werden niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumwaterstoffosfaat heptahydraat (E339)
Citroenzuur, monohydraat (E330)
Zoutzuur (E507 (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

Na opening van het aluminiumzakje moet de verpakking voor eenmalig gebruik binnen 30 dagen gebruikt worden.

De geopende verpakking voor eenmalig gebruik direct na gebruik verwijderen.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale eisen voor de bewaaromstandigheden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 0,4 ml oplossing. 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik verpakt in een verzegeld aluminium zakje.

Verpakkingsgrootte:

30 x 0,4 ml (6 aluminiumzakjes met elk 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik) in een kartonnen doos.

90 x 0,4 ml (18 aluminiumzakjes met elk 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik) in een kartonnen doos.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127138

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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