

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEEM

Bimatoprost Pharmathen 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing, vrijwel vrij van deeltjes.

De oplossing heeft een pH tussen 6,8 en 7,6. De osmolaliteit van de oplossing bedraagt tussen 270 en 310 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.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bimatoprost bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Patiënten met lever - en nierfunctiestoornissen

Bimatoprost 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 milde leveraandoening of abnormale alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) en/of bilirubine baseline, had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie.

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

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 de versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost. Een aantal van deze veranderingen kan permanent zijn en kan leiden tot verminderd gezichtsveld en veranderingen in het uiterlijk tussen de ogen wanneer er maar één oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Cystoïd maculair oedeem is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) na het gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels. Bimatoprost 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. Bimatoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante oculaire virusinfecties (bijvoorbeeld herpes simplex) of uveïtis/iritis.

Bimatoprost 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 - oplossing bij herhaling in contact komt met de huid. Daarom is het belangrijk om bimatoprost volgens de instructie aan te brengen en te voorkomen dat het over de wang of een ander stuk huid loopt.

Luchtwegen

Bimatoprost 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 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 gemeld. Bimatoprost dient 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 (zie rubriek 4.5). Patiënten die bimatoprost gebruiken met andere prostaglandine - analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in intraoculaire druk.

Er zijn meldingen van bacteriële keratitis die in verband zijn gebracht met het gebruik van verpakkingen met meervoudige doses van topische oftalmische geneesmiddelen. Die verpakkingen waren onopzettelijk gecontamineerd door patiënten die, in de meeste gevallen, gelijktijdig leden aan een oculaire aandoening. Patiënten met een verstoring van het oculaire epitheeloppervlak lopen een groter risico om bacteriële keratitis te ontwikkelen.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat de tip van de fles niet in contact mag komen met het oog of omliggende structuren om te voorkomen dat oogletsel optreedt en dat de oplossing gecontamineerd raakt.

Bimatoprost is niet onderzocht bij patiënten die contactlenzen dragen. Voorafgaand aan het indruppelen dienen contactlenzen verwijderd te worden. 15 minuten na het toedienen mogen deze weer worden ingebracht.

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 van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. Bimatoprost wordt biochemisch afgebroken via enkele van meerdere enzymen en afbraakwegen en in preklinische studies zijn geen effecten op hepatische enzymen, die geneesmiddelen metaboliseren, waargenomen.

In klinische studies werd bimatoprost gelijktijdig gebruikt met een aantal verschillende bètablokkerende oftalmica zonder aanwijzingen van interacties.

Gelijktijdig gebruik van bimatoprost en antiglaucoommiddelen anders dan topische bètablokkers is niet geëvalueerd tijdens aanvullende glaucoomtherapie.

Er bestaat een risico op het verkleinen van het IOP - verlagend effect van prostaglandine - analogen (zoals bimatoprost) bij patiënten met glaucoom 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 mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer het duidelijk 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 af te zien van de therapie met bimatoprost of om de therapie met bimatoprost stop te zetten, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de bimatoprost-therapie 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 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 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik bijwerkingen. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot milde en van een niet-inflammatoire aard) bij 24% van de patiënten en oogpruritus bij 4% van de patiënten. Ongeveer 0,7% van de patiënten in de groep bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik is gestopt met de therapie ten gevolge van bijwerkingen in de studie van 3 maanden.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische experimenten met bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik of in de periode na het in de handel brengen. De meeste waren oculair, mild en geen ervan 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).

Bijwerkingen worden voorgesteld volgens Systeem/Orgaanklasse in tabel 1. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem /Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Soms	Hoofdpijn
	Niet bekend	Duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	Conjunctivale hyperemie
	Vaak	Keratitis punctata, oogirritatie, vreemdlichaamgevoel in de ogen, droog oog, oogpijn, oogpruritus, groei van wimpers, ooglid-erytheem
	Soms	Asthenopie, conjunctivaal oedeem, fotofobie, verhoogde tranenvloed, 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, dyspneu
<i>Huid - en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Hyperpigmentatie van huid (perioculair)
	Soms	Abnormale haargroei
	Niet bekend	Huidverkleuring (perioculair)
<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>	Niet bekend	Overgevoeligheidsreactie, waaronder tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend	Hypertensie

Bij klinische studies zijn meer dan 1.800 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.

Extra bijwerkingen die tijdens een klinische studie van 12 maanden met bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) werden gemeld, staan vermeld in de volgende tabel, 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 ervan was ernstig.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire pruritus, groei van wimpers
	Vaak	Asthenopie, conjunctivaal oedeem, fotofobie, tranen, versterkte irispigmentatie, wazig zien
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Ooglidpruritus

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

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	Corneale erosie, brandende ogen, allergische conjunctivitis, blefaritis, afname van gezichtsscherpte, oogafscheiding, zichtstoornis, donker worden van wimpers
	Soms	Retinale bloeding, uveïtis, cystoid maculair oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Periorbitaal oedeem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Abnormale leverfunctietest

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost Pharmathen 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 Pharmathen 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 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd en het is onwaarschijnlijk dat het optreedt na oculair gebruik.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Wanneer bimatoprost per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: bij twee weken durende studies op ratten en muizen hebben orale doses van maximaal 100 mg/kg/dag geen toxiciteit opgeleverd. Deze dosis uitgedrukt als mg/m² is op zijn minst 70 maal hoger dan de dosis van een fles bimatoprost oogdruppels 0,3 mg/ml, oplossing bij een kind van 10 kg, die per ongeluk is toegediend.

5. FARMACO LOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme via welke bimatoprost de intraoculaire 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 intraoculaire 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 2 α (PGF 2 α), die zijn werking niet uitoefent via enig bekende prostaglandine receptor. Bimatoprost bootst selectief de effecten na van nieuw ontdekte op biotechnologische wijze gesynthetiseerde stoffen genaamd prostamides. De prostamide receptor, echter, is qua structuur nog niet geheel opgehelderd.

Klinische werkzaamheid

In een 12 weken durende (dubbelgemaskeerd, gerandomiseerd, met parallelgroep) klinische studie werd de werkzaamheid en veiligheid van bimatoprost 0,3 mg/ml zonder conserveermiddel vergeleken met een formulering voor meervoudige doses bimatoprost 0,3 mg/ml met benzalkoniumchloride als conserveermiddel.

Bimatoprost 0,3 mg/ml zonder conserveermiddel bereikte een niet-inferieure IOD-verlagende werkzaamheid in vergelijking met de formulering voor meervoudige doses bimatoprost 0,3 mg/ml met benzalkoniumchloride als conserveermiddel voor een IOD-verandering in het slechtste oog ten opzichte van de uitgangspositie bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie.

Bimatoprost 0,3 mg/ml zonder conserveermiddel bereikte ook een equivalente IOD-verlagende werkzaamheid met een formulering voor meervoudige dosis bimatoprost 0,3 mg/ml met benzalkoniumchloride als conserveermiddel in de gemiddelde IOD bij elk follow-up-tijdstip in week 2, 6 en 12.

Gedurende 12 maanden monotherapie behandeling van volwassenen met bimatoprost 0,3 mg/ml, versus timolol, varieerde de gemiddelde verandering van de uitgangspositie in de ochtend (08:00) intraoculaire druk van - 7,9 tot - 8,8 mm Hg. Op enig moment schommelden de gemiddelde diurnale IOP waarden gemeten over de 12 - maanden studie periode met niet meer dan 1,3 mm Hg over de dag en waren nooit groter dan 18,0 mm Hg.

In een 6 - maands klinische studie met bimatoprost 0,3 mg/ml, versus latanoprost, werd een statistisch superieure reductie in gemiddelde ochtend IOP variërend van - 7,6 tot - 8,2 mm Hg voor bimatoprost versus - 6,0 tot - 7,2 mm Hg voor latanoprost) waargenomen bij elk bezoek gedurende de gehele studie.

Conjunctivale hyperemie, groei van oogwimpers en jeuk in het oog waren statistisch significant hoger voor bimatoprost dan voor latanoprost, echter, stakingscijfers als gevolg van bijwerkingen waren laag en niet statistisch significant verschillend.

Vergeleken met de behandeling met alleen bètablokkers, verlaagt adjunctieve therapie met bètablokkers en bimatoprost 0,3 mg/ml 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 opgemerkt op hartslag en bloeddruk.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bimatoprost bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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 0,3 mg/ml in beide ogen, gedurende twee weken, piekten de bloedconcentraties binnen 10 minuten na dosering en daalden tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na dosering. De gemiddelde C_{max} en AUC - 0 - 24 uur 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 lichaamssweefsels 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 de systemische circulatie bereikt na oculaire toediening. Bimatoprost ondergaat dan oxidatie, N - deethylering en glucuronidering onder 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 faeces. De eliminatiehalfwaardetijd, bepaald na intraveneuze toediening, was ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring was 1,5 l/u/kg.

Eigenschappen in oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering van bimatoprost 0,3 mg/ml is de gemiddelde AUC 0 - 24 u - waarde van 0,0634 ng • u/ml bimatoprost bij bejaarden (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 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 het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij bejaarden 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.

Open die 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 zijn geen functionele of microscopische veranderingen in verband met perioculaire effecten opgemerkt en het werkingsmechanisme voor de opgemerkte 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 tot maximale doses van 0,6 mg/kg/dag (minstens 103 keer de geplande menselijke blootstelling).

In onderzoeken van embryo/foetus - ontwikkeling bij muizen en ratten, bij doses die respectievelijk, minstens 860 keer tot 1700 keer hoger waren dan de dosis in de mens, werd abortus wel maar werden effecten op de ontwikkeling niet, waargenomen. Deze doses resulteren in een systemische blootstelling die tenminste 33 of 97 keer zo hoog is dan de voorgenomen menselijke blootstelling. Bij peri - /postnatale studies bij ratten heeft maternale toxiciteit van de moeder geleid tot verkorte gestatietijd, foetusdood, en afgenomen lichaamsgewicht van jongen bij een dosering van $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minstens 41 keer hoger dan de voorgenomen blootstelling bij de mens). Neurologische gedragsfuncties werden niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6. 1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Dinatriumwaterstoffosfaat, heptahydraat

Citroenzuur, monohydraat (E330)

Zoutzuur (E507) of natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing pH)

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na openen: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles (LDPE) met Novelia schroefdop (HDPE/silicone). Elke fles heeft een vulvolume van 3 ml. De volgende verpakkingsgroottes zijn beschikbaar: verpakking met 1 of 3 flessen met 3 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes 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

Pharmathen SA
Dervenakion 6
15351 Pallini
Griekenland

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

RVG 127608

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

18 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 29 december 2021