

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost/Timolol SDZ 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 5,0 mg timolol (als 6,8 mg timololmaleaat).

Eén druppel bevat ongeveer 8,34 microgram bimatoprost en 0,19 mg timolol maleaat, wat overeenkomt met 0,14 mg timolol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 0,96 mg fosfaten

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

Heldere en kleurloze oplossing die vrijwel geen deeltjes bevat (pH 6.80-7.80, osmolaliteit 250-330 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 patiënten)

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

Gegevens uit bestaande literatuur over Bimatoprost/Timolol (formule voor meervoudige doses) duiden op een hogere effectiviteit in IOD-verlaging als Bimatoprost/Timolol SDZ'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).

De verpakking voor eenmalig gebruik is slechts voor eenmalig gebruik; één ampul volstaat voor de behandeling van beide ogen. Niet gebruikte oplossing moet direct na gebruik worden afgevoerd. Als er een dosis niet is toegediend, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende, geplande dosis. De eenmaaldaagse dosis van één druppel per aangedaan oog mag niet worden overschreden.

Nier- en leveraandoeningen

Bimatoprost/timolol voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nieraandoening. Deze patiënten dienen dan ook met grote voorzichtigheid te worden behandeld.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van bimatoprost/timolol voor eenmalig gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Enkel voor oculair gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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 hetgeen 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 (timolol/bimatoprost) van Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik systemisch worden geabsorbeerd. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld bij Bimatoprost/Timolol (formule voor meervoudige doses). 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), die met bètablokkers worden behandeld wegens hypertensie, 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.

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.

Ademhalingsstelselaandoeningen

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 SDZ voor eenmalig gebruik. Bij deze patiënten mag Bimatoprost/Timolol SDZ 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.

Hoornvlies-aandoeningen

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, bleken 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 dit is waargenomen tijdens behandeling met Bimatoprost/Timolol SDZ 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).

Maculeus oedeem, inclusief cystoïd maculeus oedeem is gerapporteerd na gebruik van bimatoprost/timolol (formule voor meervoudige doses). Daarom dient Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik 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 Bimatoprost/Timolol SDZ met voorzichtigheid te worden gebruikt, omdat de ontsteking kan verergeren.

Huid

Op plekken waar de huid herhaaldelijk in contact komt met bimatoprost/timolol-oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei. Daarom is het belangrijk dat Bimatoprost/Timolol SDZ volgens de instructie wordt toegediend en dat wordt vermeden dat de oplossing langs de wang of andere huid loopt.

Overige aandoeningen

Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir, gesloten kamerhoek, congenitaal of nauwe-kamerhoekglaucoom.

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 Bimatoprost/Timolol SDZ gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de intra-oculaire druk.

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, anti-arrhythmica (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. Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik 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 SDZ 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 SDZ voor eenmalig gebruik tot de geboorte wordt gebruikt, dient de neonaat 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. Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over de effecten van Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle topische 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 SDZ voor eenmalig gebruik

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die in de klinische studie met Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik werden gemeld, bleven beperkt tot de bijwerkingen die eerder zijn gemeld voor Bimatoprost/Timolol SDZ (formule voor meervoudige doses) of voor elk van de afzonderlijke werkzame bestanddelen bimatoprost en timolol.

In klinische studies werden geen nieuwe bijwerkingen specifiek voor Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik waargenomen.

De meeste bijwerkingen die werden gemeld met Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik waren oculair en mild van aard en geen ervan was ernstig. Uit gegevens van een 12-weekse klinische studie met Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik met eenmaaldaagse toediening, 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, met stopzetting van de behandeling bij 1,4% van de patiënten.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies met Bimatoprost/Timolol SDZ voor zowel eenmalig als meervoudig gebruik (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	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
-----------------------------	-------------------	-------------------

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	overgevoeligheidsreacties, 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
	Niet bekend	dysgeusie ² , duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	conjunctivale hyperemie, periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	keratitis punctata, erosie van hethoornvlies ² , brandend gevoel ² , conjunctivale irritatie ¹ , oogpruritus, prikkend gevoel in het oog ² , gevoel van vreemd lichaam, droge ogen, ooglid-erytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding, 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, wazigzien ² , oculair ongemak
<i>Hartaandoeningen</i>	Niet bekend	bradycardie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend	hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	rhinitis ²
	Soms	dyspneu
	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, huidverkleuring (perioculair)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Niet bekend	vermoeidheid

¹ bijwerkingen alleen waargenomen met bimatoprost/timolol formulering voor eenmalig gebruik

² bijwerkingen alleen waargenomen met bimatoprost/timolol formulering voor meervoudig gebruik

Net als andere topisch aangebrachte oftalmische geneesmiddelen wordt Bimatoprost/Timolol SDZ (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 na systemische toediening. Voor het verminderen van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Overige bijwerkingen die werden gemeld met een van de afzonderlijke werkzame bestanddelen (bimatoprost of timolol) en die mogelijk ook kunnen voorkomen met Bimatoprost/Timolol SDZ, zijn hieronder weergegeven 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
<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
<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 , 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 , buikpijn ¹ , braken ¹
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	psoriasisachtige huiduitslag ¹ of exacerbatie van psoriasis ¹ , huiduitslag ¹
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</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

¹bijwerkingen waargenomen met timolol

²bijwerkingen waargenomen met bimatoprost

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik 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 Bimatoprost/Timolol SDZ 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 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Bimatoprost

Wanneer Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: in tweeweekse studies met ratten en muizen hebben oraal toegediende bimatoprost-doses van maximaal 100 mg/kg/dag niet geleid tot enige toxiciteit; dit komt overeen met doses voor mensen 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 SDZ 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 ($36 \text{ ml} \times 0,3 \text{ mg/ml bimatoprost} / 10 \text{ kg} = 1,08 \text{ mg/kg}$).

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: oftalmologisch, bètablokkers; ATC-code: S01ED51.

Werkingsmechanisme

Bimatoprost/Timolol SDZ voor eenmalig gebruik 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 SDZ voor eenmalig gebruik treedt snel in.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief werkzaam bestanddeel. Het is een synthetisch prostamide, dat qua structuur gerelateerd is aan prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}), 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

De werkzaamheid en veiligheid van bimatoprost/timolol voor eenmalig gebruik en bimatoprost/timolol (formule voor meervoudige doses) zijn met elkaar vergeleken in een 12-weekse dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische studie met parallelle behandelingsgroepen bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie. De IOD-verlagende werkzaamheid van bimatoprost/timolol voor eenmalig gebruik was niet inferieur aan die van bimatoprost/timolol (formule 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 ook op week 2 en 6 voor de gemiddelde IOD-verandering ten opzichte van baseline voor het slechtste oog (IOD van het slechtere 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 voor eenmalig gebruik uiteen van -9,16 tot -7,98 mm Hg, en in de groep met bimatoprost/timolol voor meervoudige doses van -9,03 tot -7,72 mm Hg.

Ook op alle controletijdstippen op week 2, 6 en 12 was bimatoprost/timolol voor eenmalig gebruik even werkzaam voor IOD-verlaging in het gemiddelde en het slechtste oog als bimatoprost/timolol (voor meervoudige doses).

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

Gegevens uit bestaande literatuur over bimatoprost/timolol (formule voor meervoudige doses) 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 voor eenmalig gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Geneesmiddel met bimatoprost/timolol

Tijdens een dubbelblinde studie, waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met bimatoprost/timolol (formule voor meervoudige doses) 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 studies met bimatoprost/timolol (formule voor meervoudige doses), waarbij de absorptie door het systeem werd bepaald, kon geen accumulatie van één van de afzonderlijke componenten worden vastgesteld.

Bimatoprost

Bimatoprost dringt *in vitro* goed door in de menselijke cornea en de sclera. Na 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 AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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 (formule voor meervoudige doses) 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 \square 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

Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat
Citroenzuur monohydraat
Geconcentreerd zoutzuur of natriumhydroxide (om de pH in te stellen)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend product: 2 jaar
Na eerste opening van het sachet: 7 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Bewaar de verpakkingen voor eenmalig gebruik in het sachet en in de doos ter bescherming tegen licht.
Na opening moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking voor eenmalig gebruik van lage dichtheid polyethyleen, in PET/aluminium/PE sachet met 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik. Het is een 3-laags (polyethyleentereftalaat, aluminium, polyethyleen) sachet dat met een hittezegel gesloten wordt.

Elke verpakking voor eenmalig gebruik bevat 0,4 ml oplossing.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:
30 x 0,4 ml (6 sachets met 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik)
90 x 0,4 ml (18 sachets met 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 128132

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 4.4, 4.8, 6.5 en 7: 18 december 2025