

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost Genetic 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 8,4 microgram bimatoprost.

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,96 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing, verpakking voor eenmalig gebruik.

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vermindering van verhoogde intraoculaire 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 intraoculaire drukverlaging kan verminderen.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik, één verpakking is voldoende voor de behandeling van beide ogen. Ongebruikte oplossing moet onmiddellijk na gebruik worden weggegooid.

Bijzondere populaties

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), aspartaat aminotransferase (AST) en/of bilirubine baseline, had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (formulering voor meervoudige doses), oplossing gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie.

Pediatrische patiënten:

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

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 de versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met Bimatoprost Genetic. 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 Genetic 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 Genetic 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 Genetic 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 (formulering voor

meervoudige doses) gemeld. Bimatoprost Genetic 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 IOD verlagende effect kan verkleinen. Patiënten die Bimatoprost Genetic gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in intraoculaire druk.

Bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik is niet onderzocht bij patiënten met contactlenzen. Voorafgaand aan het indruppelen dienen contactlenzen verwijderd te worden. 15 minuten na het toedienen kunnen 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 (formulering voor meervoudige doses). 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 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses) 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 IOD-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 Genetic 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 Genetic, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de 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 Genetic 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 mild 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 met 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.

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, gevoel van vreemd lichaam 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 de huid (perioculair)
	Soms	Abnormale haargroei

	Niet bekend	Huidverkleuring (perioculair)
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	Overgevoeligheidsreactie, waaronder tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Niet bekend	Hypertensie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost 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 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 3 maanden bedroeg de incidentie van irishyperpigmentatie met bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik 0,3%. Na 12 maanden bedroeg de incidentie van irispigmentatie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (formulering voor meervoudige doses) 1,5% (zie rubriek 4.8) en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

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 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 ervan was ernstig.

Tabel 2

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

Als aanvulling op de bijwerkingen die werden waargenomen bij bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik, staan in tabel 3 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.

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>Maagdarmsstelselaandoeningen</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

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 is geen informatie beschikbaar over overdosering bij de mens en het optreden ervan is onwaarschijnlijk na oculair gebruik.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Wanneer Bimatoprost Genetic 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 Genetic 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik (30 x 0,4 ml verpakkingen 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 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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), 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, echter, is 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 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik vergeleken met Bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses). Bimatoprost 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 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 week 2, 6 en 12.

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

In een 6-maands klinische studie met Bimatoprost 0,3 mg/ml (formulering voor meervoudige doses), versus latanoprost, werd een statistisch superieure reductie 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) 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 (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 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 $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ 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 lichaamsweefsels 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 bij oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering van bimatoprost 0,3 mg/ml is de gemiddelde $AUC_{0-24 \text{ u}}$ -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.

Apen 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 werden 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 ten minste 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
Zoutzuur of natriumhydroxide (voor aanpassing pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor de eerste opening van het sachet: 2 jaar.

Na opening van het sachet de verpakkingen voor eenmalig gebruik binnen 7 dagen gebruiken.

Verpakkingen voor eenmalig gebruik moeten onmiddellijk na opening gebruikt worden, overgebleven product moet weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de verpakkingen voor eenmalig gebruik in het sachet en in de doos ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lagedichtheidpolyetheen-verpakkingen voor eenmalig gebruik in PET/aluminium/PE sachet met 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

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

De volgende verpakkingsgroottes zijn beschikbaar:

30 x 0,4 ml (6 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

Genetic S.p.A.
Via G. Della Monica 26,
84083 Castel San Giorgio (SA)
Italië

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

RVG 128172

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST