

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost SDZ 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,1 mg bimatoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 2,6 microgram bimatoprost.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride.

Eén ml oplossing bevat 0,96 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

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.

#### ***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 een milde leveraandoening of een abnormaal alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) en/of bilirubine basiswaarde had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, 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. Voor bimatoprost 0,1 mg/ml bestaat een contra-indicatie voor patiënten waarbij in het verleden een negatieve reactie op benzalkoniumchloride werd vermoed waardoor het gebruik ervan is gestopt.

### **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 SDZ. 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, oplossing. Bimatoprost SDZ 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 SDZ 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 SDZ 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 in patiënten met hartblokkade ernstiger 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 SDZ

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 SDZ gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in intraoculaire druk.

Bimatoprost 0,1 mg/ml bevat het conserveermiddel benzalkoniumchloride (200 ppm), dat door zachte contactlenzen kan worden geabsorbeerd. Oogirritatie en verkleuring van de zachte contactlenzen kan zich eveneens voordoen vanwege de aanwezigheid van benzalkoniumchloride. Voorafgaand aan het indruppelen dienen contactlenzen verwijderd te worden en kunnen vervolgens 15 minuten na het toedienen weer worden ingebracht.

Van benzalkoniumchloride, dat over het algemeen gebruikt wordt als conserveermiddel in oogproducten, werd melding gemaakt dat het punctaat keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie kan veroorzaken. Aangezien bimatoprost 0,1 mg/ml 200 ppm benzalkoniumchloride (viermaal de concentratie in bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels) bevat, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met droge ogen, patiënten bij wie de cornea gecompromitteerd kan zijn en bij patiënten die meerdere oogdruppels die BAK bevatten, gebruiken. Daarnaast is bij deze patiënten bij langdurig gebruik controle vereist.

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 druppelaar niet in contact mag komen met het oog of omliggende structuren om te voorkomen dat oogletsel optreedt en dat de oplossing gecontamineerd raakt.

#### **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. Bimatoprost wordt gemetaboliseerd via enkele multi-pele enzymen en routes en er zijn geen effecten op hepatische geneesmiddel metaboliserende enzymen opgemerkt in preklinische studies.

Bij klinische studies werd bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing 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 SDZ 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 SDZ stop te zetten, 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 SDZ 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 Fase III klinische studie van 12 maanden kreeg ongeveer 38% van de patiënten behandeld met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing last van bijwerkingen. De meest frequent gemelde bijwerking was conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot mild en van een niet-inflammatoire aard) bij 29% van de patiënten. Ongeveer 4% van de patiënten zijn gestopt met de therapie ten gevolge van bijwerkingen in de studie van 12 maanden.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische onderzoeken met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing, of in de postmarketingperiode. 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 ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voorkomende bijwerkingen worden gerangschikt volgens Systeem/Orgaanklasse in tabel 1 naar afnemende ernst binnen elke frequentiegroep.

**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, oogpruritus, groei van wimpers, oogpijn, oogliderytheem, ooglidpruritus
	Soms	Asthenopie, wazig zien, conjunctivale aandoening, conjunctivaal oedeem, irishyperpigmentatie, madarose, ooglidoedeem
	Niet bekend	Pigmentatie van de oogleden, maculair oedeem, droge ogen, oogafscheiding, oogoeedeem, gevoel van vreemd lichaam in de ogen, verhoogde tranenvloed, oculair ongemak, fotofobie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Niet bekend	Astma, exacerbatie van astma, exacerbatie van COPD, dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Soms	Misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Hyperpigmentatie van de huid, hypertrichose
	Soms	Droge huid, korsten op de rand van het ooglid, pruritus
	Niet bekend	Huidverkleuring (perioculair)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Irritatie op de plaats van instillatie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	Overgevoelighedsreactie, 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 dermatochalasia 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 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.

Bij klinische studies zijn meer dan 1.800 patiënten behandeld met bimatoprost 0,3 mg/ml. Wanneer de gegevens van Fase III monotherapie en aanvullend bimatoprost 0,3 mg/ml gebruik 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 pruritis 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 met bimatoprost 0,3 mg/ml werden gemeld, staan vermeld in tabel 2. De tabel bevat eveneens de bijwerkingen die zich bij beide formules, maar met een andere frequentie hebben voorgedaan. De meeste bijwerkingen waren oculair, mild tot matig en geen ervan was ernstig: Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 2.**

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	Oculaire pruritis, groei van wimpers
	Vaak	Corneale erosie, oculair branden, allergische conjunctivitis, blefaritis, verslechtering van visuele scherpte, asthenopie, conjunctivaal oedeem, gevoel van vreemd lichaam, droge ogen, oogpijn, fotofobie, tranen, oogafscheiding, gezichtsstoornis/wazig zien, versterkte irispigmentatie, donker worden van wimpers

	Soms	Retinale bloeding, uveïtis, cystoïd maculair oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie, periorbitaal erytheem
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Hypertensie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Soms	Hirsutisme
<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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Wanneer Bimatoprost SDZ per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: bij twee weken durende studies op ratten en muizen hebben doses van maximaal 100 mg/kg/dag geen toxiciteit opgeleverd. Deze dosis uitgedrukt als mg/m<sup>2</sup> is op zijn minst 210 maal hoger dan de dosis van een fles Bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing bij een kind van 10 kg, die per ongeluk is toegediend.

## **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 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<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), die zijn werking niet uitoefent via enig bekende prostaglandinereceptor. Bimatoprost bootst de effecten na van nieuw ontdekte op biotechnologische

wijze gesynthetiseerde stoffen genaamd prostamiden. De prostamidereceptor, echter, is qua structuur nog niet geheel opgehelderd.

Tijdens een pivotale studie van 12 maanden bij volwassenen met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, schommelden de gemiddelde diurnale IOP-waarden gemeten over de 12-maanden studieperiode met niet meer dan 1,1 mm Hg over de dag en waren nooit groter dan 17,7 mm Hg.

Bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels bevat BAK in een concentratie van 200 ppm.

Er is beperkte beschikbare ervaring met patiënten met openkamerhoekglaucoom met pseudoexfoliatief 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 eenmaal daags oculair gebruik van één druppel van 0,3 mg/ml bimatoprost 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 bimatoprostconcentratie 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 wanneer het de systemische circulatie bereikt na oculaire toediening. Bimatoprost ondergaat oxidatie, N-deethylering en glucuronidering onder vorming van een grote verscheidenheid aan metaboliëten.

### Eliminatie

Bimatoprost wordt primair uitgescheiden door middel van nierexcretie, tot maximaal 67% van een intraveneuze dosis toegediend aan gezonde 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 met 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 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 periculaire 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 periculaire effecten opgemerkt en het werkingsmechanisme voor de opgemerkte periculaire 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 embryo/foetus-ontwikkelingsstudies werd abortus wel, maar werden ontwikkelingseffecten niet waargenomen bij muizen en ratten in doses die respectievelijk minstens 860 keer tot 1700 keer hoger waren dan de dosis in de mens. Deze doses resulteren in een systemische blootstelling die minstens 33 of 97 keer zo hoog was dan de voorgenomen menselijke blootstelling. Bij peri-/ postnatale studies bij ratten heeft maternale toxiciteit geleid tot verkorte gestatietijd, foetale sterfte 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 van de nakomelingen werden niet aangetast.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride  
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

3 jaar.  
28 dagen na de eerste opening.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Lage dichtheid polyethyleen flessen, met een druppelpipet van lage dichtheid polyethyleen zonder additieven en een dop van polypropyleen met manipulatiebestendige sluiting. Elke fles is ongeveer halfvol en bevat 3 milliliter oplossing.

De volgende verpakkingsgroottes zijn beschikbaar: Doos met 1 fles met 3 ml oplossing.

## **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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 128173

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 oktober 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 23 oktober 2025