

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost Stulln 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost.

Hulpstof met bekend effect

Dit medicijn bevat 2,68 mg dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.

Heldere, licht gelige 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 dosering is eenmaal daags één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen), 's avonds toegediend. De eenmaal daagse dosering 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.

Pediatrische patiënten

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

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 alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine bij aanvang van de behandeling, had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering), oplossing gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculair

De patiënten dienen vóór de start van de behandeling geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en de versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost. Een aantal van deze veranderingen kan permanent zijn en kan leiden tot een verminderd gezichtsveld en veranderingen in het uiterlijk tussen de ogen wanneer er maar een oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Cystoïd macula-oedeem is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) na het gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering). Bimatoprost dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten bij wie risicofactoren voor macula-oedeem (bijvoorbeeld afakische patiënten, pseudofakische patiënten met een gescheurd achterste 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 (multidoseringsformulering). 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 Stulln 0,3 mg/ml oogdruppels 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 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 (multidoseringsformulering) 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 IOD verlagende effect kan verkleinen (zie rubriek 4.5). Patiënten die bimatoprost gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in intraoculaire druk.

Bimatoprost Stulln 0,3 mg/ml oogdruppels 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 (multidoseringsformulering). Bimatoprost wordt via meerdere enzymen en routes gebiotransformeerd en in preklinische studies zijn geen effecten op hepatische enzymen die geneesmiddelen metaboliseren waargenomen.

In klinische studies werd bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering) gelijktijdig gebruikt met een aantal verschillende bètablokkerende oftalmica zonder aanwijzingen van interacties.

Gelijktijdig gebruik van bimatoprost en antiglaucommiddelen 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 dieronderzoek is bij toediening van hoge, voor de moeder toxische doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Bimatoprost mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bimatoprost bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek blijkt dat bimatoprost in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met bimatoprost moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een klinische studie van 3 maanden kreeg ongeveer 29% van de patiënten behandeld met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels 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 oogdruppels is gestopt met de therapie ten gevolge van bijwerkingen in de studie van 3 maanden.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische experimenten met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald); voorkomende bijwerkingen gerangschikt volgens Systeem/Orgaanklasse in tabel 1. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen

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, een vreemdlichaamgevoel in de ogen, droog oog, oogpijn, oogpruritus, groei van de 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 en 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, 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 de start van de behandeling met bimatoprost optreden en kunnen ook leiden tot een verminderd gezichtsveld, zelfs bij gebrek aan herkenning door de patiënt. PAP hangt ook samen met perioculaire hyperpigmentatie van de huid 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 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 (multidoseringsformulering) 1,5% (zie rubriek 4.8) en deze werd niet hoger na 3 jaar behandeling.

Bij klinische studies zijn meer dan 1.800 patiënten behandeld met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering). Wanneer de gegevens van fase III monotherapie en aanvullend gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering) worden gecombineerd zijn de meest gemelde bijwerkingen:

- groei van de 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 is gestopt in verband met bijwerkingen in het eerste jaar met de incidentie van additioneel staken door de patiënt van 3% na zowel 2 als 3 jaar.

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

Tabel 2 Lijst van bijwerkingen bij Bimatoprost 0,3 mg/ml (multidoseringsformulering)

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	Oculaire pruritus, groei van de 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 oogdruppels (multidoseringsformulering). De meeste waren oculair, mild tot matig, en geen ervan was ernstig.

Tabel 3 Overige bijwerkingen gezien bij Bimatoprost 0,3 mg/ml (multidoseringsformulering)

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 de wimpers
	Soms	Retinale bloeding, uveïtis, cystoïd macula-oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Hypertensie
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Soms	Misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Niet bekend	Periobitaal erytheem
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms	Asthenie
<i>Onderzoeken</i>	Vaak	Abnormale leverfunctietest

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels

Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

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 (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 Stulln 0,3 mg/ml oogdruppels voor eenmalig gebruik per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: bij kortdurende studies met 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 0,3 mg/ml (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 - antiglaucompreparaten en miotica - prostaglandine-analogen - bimatoprost, ATC-code: S01EE03

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme waarmee bimatoprost de intraoculaire druk bij mensen vermindert, is door de uitstroming van het kamerwater 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 enige 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 (dubbelblinde, gerandomiseerde) klinische studie (met parallelle groep) werden de werkzaamheid en veiligheid van bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik vergeleken met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering). Bimatoprost 0,3 mg/ml voor eenmalig gebruik bereikte een niet-inferieure IOD-verlagende werkzaamheid in vergelijking met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering) 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 oogdruppels (multidoseringsformulering) in de IOD van het gemiddelde oog op elk follow-up tijdstip op week 2, 6 en 12.

Gedurende 12 maanden monotherapie behandeling van volwassenen met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering), versus timolol, varieerde de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de ochtend (08:00) intraoculaire druk van -7,9 tot -8,8 mmHg. Bij elk bezoek verschilden de gemiddelde dagelijkse IOD-waarden, gemeten gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden niet meer dan 1,3 mmHg gedurende de dag en waren ze nooit hoger dan 18,0 mmHg.

In een 6 maanden durende klinische studie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering), versus latanoprost, werd een statistisch superieure reductie in gemiddelde ochtend-IOD (variërend van -7,6 tot -8,2 mmHg voor bimatoprost versus -6,0 tot -7,2 mmHg voor latanoprost) waargenomen bij elk bezoek gedurende de gehele studie.

Conjunctivale hyperemie, groei van de 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, verlaagde aanvullende therapie met bètablokkers en bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (multidoseringsformulering) de gemiddelde oculaire druk in de ochtend (08:00) met -6,5 tot -8,1 mmHg.

Er is beperkte beschikbare ervaring met het gebruik van bimatoprost bij 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 eigenschappen

Absorptie

Bimatoprost penetreert de menselijke cornea en sclera goed *in vitro*. Na oculair gebruik bij volwassenen is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag zonder ophoping na verloop

van tijd. Na oculaire toediening, eenmaal daags van één druppel bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels in beide ogen, gedurende twee weken, piekten de bloedconcentraties binnen 10 minuten na dosering en daalden tot onder de onderste detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na dosering. De gemiddelde C_{max} en $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ waarden waren vergelijkbaar op dag 7 en 14, respectievelijk ongeveer 0,08 ng/ml en 0,09 ng•u/ml, hetgeen erop wijst dat een constante concentratie van bimatoprost werd bereikt tijdens de eerste week van oculair gebruik.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Bimatoprost wordt primair uitgescheiden door middel van nierexcretie, tot 67% van een intraveneuze dosis toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers werd uitgescheiden in de urine, 25% van de dosis werd uitgescheiden via de feces. De eliminatiehalfwaardetijd, bepaald na intraveneuze toediening, was ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring was 1,5 l/u/kg.

Eigenschappen bij oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels is de gemiddelde $AUC_{0-24 \text{ u}}$ -waarde van 0,0634 ng•u/ml bimatoprost bij ouderen (patiënten van 65 jaar of ouder) significant hoger dan 0,0218 ng•u/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant daar systemische blootstelling voor zowel oudere als jonge proefpersonen zeer laag bleef als gevolg van oculair gebruik. Na verloop van tijd was er geen accumulatie van bimatoprost in het bloed en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij oudere en jonge patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Apen die gedurende 1 jaar oculair bimatoprost kregen toegediend in een concentratie van $\geq 0,3$ mg/ml per dag hadden een toename in irispigmentatie en reversibele dosisgerelateerde perioculaire effecten gekenmerkt door een prominente boven- en/of ondersulcus en verbreding van de ooglidspleet. De toegenomen irispigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door een verhoogde stimulatie van melanine productie in de melanocyten, en niet door een toename van het aantal melanocyten. Er werden geen functionele of microscopische veranderingen in verband met perioculaire effecten opgemerkt en het werkingsmechanisme voor de perioculaire veranderingen is onbekend.

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

Bimatoprost had geen invloed op de vruchtbaarheid van ratten bij maximale doses van 0,6 mg/kg/dag (minstens 103 keer de beoogde menselijke blootstelling). In embryo/foetale ontwikkelingsstudies werd abortus wel, maar werden ontwikkelingseffecten niet waargenomen bij muizen en ratten bij doses die respectievelijk minstens 860 keer of 1700 keer hoger waren dan de dosis bij de mens. Deze doses resulteerden in een systemische blootstelling die minstens 33 of 97 keer zo hoog was dan de beoogde 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 beoogde blootstelling bij de mens). Neurologische gedragsfuncties van de nakomelingen werden niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat
Natriumchloride
Zoutzuuroplossing (voor aanpassing pH)
Natriumhydroxideoplossing (voor aanpassing pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na opening van het aluminium zakje niet langer dan 3 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De verpakking voor eenmalig gebruik in het aluminium zakje bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bimatoprost Stulln 0,3 mg/ml oogdruppels is afgevuld in transparante verpakkingen voor eenmalig gebruik van lage-dichtheid polyethyleen (LDPE). Twee strips van 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik zijn samen verpakt in een aluminium zakje. Bimatoprost Stulln 0,3 mg/ml oogdruppels is beschikbaar in verpakkingsgrootten van 10, 30, 60, 90, 100 en 120 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Geopende verpakkingen voor eenmalig gebruik mogen niet worden bewaard. Eventuele resterende oplossing in de verpakking voor eenmalig gebruik moet na gebruik worden weggegooid.

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

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Duitsland

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

RVG 134593

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST