

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost EG 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,1 mg bimatoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 2,5 microgram bimatoprost.

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,20 mg benzalkoniumchloride en 0,95 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH 6,8 – 7,8; osmolaliteit 260 – 330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vermindering van verhoogde intraoculaire druk bij chronisch openhoekglaucoom 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 dosis mag niet worden overschreden aangezien een frequentere toediening het effect van de intraoculaire drukverlaging kan verminderen.

Lever- en nierinsufficiëntie

Bimatoprost werd niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie of matige tot ernstige leverinsufficiëntie en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van lichte leverziekte of abnormale basiswaarden alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine, 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 werden tot nog toe niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Als meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moet elk geneesmiddel met een interval van minstens 5 minuten worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

Bimatoprost EG 0,1 mg/ml is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie wordt vermoed dat zij een negatieve reactie hebben gehad op benzalkoniumchloride waardoor de behandeling werd stopgezet.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculair

Voordat de behandeling gestart wordt, moeten de patiënten geïnformeerd worden over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en verhoogde pigmentatie van de iris aangezien deze veranderingen waargenomen werden tijdens behandeling met bimatoprost. Sommige van deze veranderingen kunnen permanent zijn en kunnen leiden tot verminderd gezichtsveld en verschillen in het uitzicht van de ogen als slechts één oog behandeld wordt (zie rubriek 4.8).

Cystoïd maculair oedeem werd soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) na behandeling met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. Daarom dient bimatoprost met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor maculair oedeem (bijv. afakische patiënten, pseudofakische patiënten met een gescheurd posterieur lenskapsel).

Er werden zeldzame spontane meldingen gedaan van reactivering van voorafgaande corneale infiltraten of oculaire infecties met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. Bimatoprost moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante virale oculaire infecties (bijv. herpes simplex) of uveïtis/iritis.

Bimatoprost werd niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir geslotenhoekglaucoom, congenitaal glaucoom of nauwehoekglaucoom.

Huid

Het is mogelijk dat zich haargroei ontwikkelt op plaatsen waar bimatoprostoplossing herhaald in contact komt met het huidoppervlak. Het is dus belangrijk bimatoprost volgens de instructies aan te brengen en te voorkomen dat het over de wang of andere zones van de huid loopt.

Respiratoir

Bimatoprost werd niet onderzocht bij patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie. Hoewel slechts beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met een voorgeschiedenis van astma of COPD, werden tijdens postmarketingervaring gevallen gemeld van verergering van astma, dyspnoe en COPD alsook gevallen van astma. De frequentie van deze symptomen is niet bekend. Patiënten met COPD, astma of een verstoorde ademhalingsfunctie als gevolg van andere aandoeningen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Cardiovasculair

Bimatoprost werd niet onderzocht bij patiënten met een hartblokkade ernstiger dan eerstegraads, of ongecontroleerd congestief hartfalen. Een beperkt aantal spontane meldingen werden gedaan van bradycardie of hypotensie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. 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 werd aangetoond dat vaker blootstellen van het oog aan meer dan één dosis bimatoprost per dag het IOP-verlagende effect kan verkleinen (zie rubriek 4.5). Patiënten die bimatoprost gebruiken met andere prostaglandineanalogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen van hun intraoculaire druk.

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

Er werd gerapporteerd dat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als bewaarmiddel in oftalmische producten, keratitis punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt. Aangezien Bimatoprost EG 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, bij patiënten van wie de cornea gecompromitteerd kan zijn en bij patiënten die meerdere BAK bevattende oogdruppels gebruiken. Daarnaast is bij deze patiënten bij langdurig gebruik controle vereist.

Er werden gevallen gemeld van bacteriële keratitis geassocieerd 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 op de ontwikkeling van bacteriële keratitis.

Patiënten dienen de instructie te krijgen te vermijden dat de tip van de fles in contact komt met het oog of de omliggende structuren, om te voorkomen dat de ogen beschadigd worden en de oplossing gecontamineerd wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werd geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij de mens worden geen interacties verwacht, aangezien de systemische concentraties van bimatoprost extreem laag zijn (minder dan 0,2 ng/ml) na oculaire toediening van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing in het oog. Bimatoprost wordt gemetaboliseerd via enkele multipale enzymen en routes en er werden geen effecten op hepatische geneesmiddelmetaboliserende enzymen waargenomen 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 andere antiglaucommiddelen dan topische bètablokkers werd niet geëvalueerd tijdens aanvullende glaucomtherapie.

Bij gebruik met andere prostaglandineanalogen bestaat het risico dat het IOP-verlagende effect van prostaglandineanalogen (zoals bijv. bimatoprost) verminderd wordt bij patiënten met glaucom of oculaire hypertensie (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van bimatoprost bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge maternotoxische doses (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of bimatoprost bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is excretie van bimatoprost in de moedermelk gebleken. Een beslissing moet worden genomen of hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met bimatoprost moet worden gestaakt, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten 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 dient de patiënt, indien bij hem/haar na het indruppelen kortstondig een wazig zicht optreedt, te wachten tot het zicht weer beter is alvorens te 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 licht en van een niet-inflammatoire aard) die optrad bij 29 % van de patiënten. Ongeveer 4 % van de patiënten stopte 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, licht en geen enkele bijwerking 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/Orgaanklassen in tabel 1 naar afnemende ernst binnen elke frequentiegroep.

Tabel 1.

Systemeem/Orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	overgevoeligheidsreactie waaronder tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
Zenuwstelselaandoeningen	soms	hoofdpijn
	niet bekend	duizeligheid
Oogaandoeningen	zeer vaak	conjunctivale hyperemie, periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	vaak	keratitis punctata, oogirritatie, oogpruritus, groei van wimpers, oogpijn, erytheem van het ooglid, ooglidpruritus
	soms	asthenopie, wazig zicht, conjunctivale aandoening, conjunctivaal oedeem, iris hyperpigmentatie, madarose, ooglidoedeem
	niet bekend	blefarale pigmentatie, maculair oedeem, droge ogen, oogafscheiding, oogoeedeem, vreemdlichaamgevoel in de ogen, verhoogde tranenvloed, oculair ongemak, fotofobie
Bloedvataandoeningen	niet bekend	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	niet bekend	astma, verergering van astma, verergering van COPD en dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	soms	misselijkheid

Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	huidhyperpigmentatie, hypertrichose
	soms	droge huid, korstvorming op de rand van het ooglid, pruritus
	niet bekend	verkleuring van de huid (perioculair)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	irritatie op de plaats van instillatie

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.

In klinische studies werden meer dan 1.800 patiënten behandeld met bimatoprost 0,3 mg/ml. Wanneer de gegevens van Fase III monotherapie en aanvullend gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml werden gecombineerd, waren de meest gemelde bijwerkingen:

- groei van wimpers bij maximum 45 % in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe meldingen afnemend tot 7 % na 2 jaar en 2 % na 3 jaar.
- conjunctivale hyperemie (meestal zeer licht tot licht en waarschijnlijk van niet-inflammatoire aard) bij maximum 44 % in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe meldingen afnemend tot 13 % na 2 jaar en 12 % na 3 jaar.
- oculaire pruritus bij maximum 14 % van de patiënten in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe meldingen afnemend tot 3 % na 2 jaar en 0 % na 3 jaar. Minder dan 9 % van de patiënten stopten als gevolg van bijwerkingen in het eerste jaar met de incidentie van additionele stopzettingen door de patiënt van 3 % na zowel 2 als 3 jaar.

Extra bijwerkingen die met bimatoprost 0,3 mg/ml werden gemeld, worden weergegeven 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, licht tot matig en geen ervan was ernstig: Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2.

Systeem/Orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid
Oogaandoeningen	zeer vaak	oculaire pruritus, 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, oog afscheiding, gezichtsstoornis/wazig zicht, verhoogde irispigmentatie, verdonkering van de wimpers
	soms	retinale bloeding, uveïtis, cystoïd maculair oedeem, iritis, blefarospasme, ooglid retractie, periorbitaal erytheem
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	hirsutisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	soms	asthenie
Onderzoeken	Vaak	abnormale leverfunctietest

Bijwerkingen gerapporteerd met oogdruppels die fosfaat bevatten:

Bij sommige patiënten met significant beschadigde hoornvliesen werden bij gebruik van oogdruppels die fosfaten bevatten, zeer zelden gevallen gemeld van verkalking 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosering gerapporteerd en het is onwaarschijnlijk dat dit gebeurt na oculaire toediening.

Als zich een overdosering voordoet, dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Als bimatoprost per ongeluk wordt ingeslikt, kan de volgende informatie nuttig zijn: in twee weken durend onderzoek van ratten en muizen met orale behandeling, hebben doses gaande tot 100 mg/kg/dag geen toxiciteit opgeleverd. Deze dosis uitgedrukt als mg/m² is minstens 210 maal hoger dan de per ongeluk toegediende dosis van één fles bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing bij een kind van 10 kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica, prostaglandineanalogen, ATC-code: S01EE03.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme waardoor 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_{2α} (PGF_{2α}) die zijn werking niet uitoefent via enig bekende prostaglandinereceptoren. Bimatoprost bootst selectief de effecten na van nieuw ontdekte op biotechnologische wijze gesynthetiseerde stoffen, genaamd prostamiden. De prostamidereceptor werd echter qua structuur nog niet helemaal opgehelderd.

Tijdens een pivotale studie van 12 maanden met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels bij volwassenen, schommelden de gemiddelde diurnale IOP-waarden gemeten bij elk bezoek over de 12-maanden studieperiode met niet meer dan 1,1 mmHg gedurende de hele 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 slechts beperkte ervaring beschikbaar met het gebruik van bimatoprost bij patiënten met openhoekglaucoom met pseudo-exfoliatief en pigmentair glaucoom, en chronisch geslotenhoekglaucoom met patente iridotomie.

Tijdens klinische experimenten werden 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 minder dan 18 jaar werden niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bimatoprost dringt in vitro goed door de menselijke cornea en sclera. Na oculaire toediening bij volwassenen is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag zonder ophoping na verloop van tijd. Na eenmaal daagse oculaire toediening van één druppel van 0,3 mg/ml bimatoprost in beide ogen gedurende twee weken, piekten de bloedconcentraties binnen 10 minuten en daalden tot onder de lagere detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na dosering. De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-24uren} -waarden waren gelijkaardig op dag 7 en 14 met respectievelijk ongeveer 0,08 ng/ml en 0,09 ng•u/ml, wat erop wijst dat een constante bimatoprostconcentratie werd bereikt tijdens de eerste week van oculaire

toediening.

Distributie

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

Biotransformatie

Bimatoprost is de belangrijkste in het bloed circulerende vorm wanneer het de systemische circulatie bereikt na oculaire toediening. Daarna ondergaat bimatoprost oxidatie, N-deethylering en glucuronidering om een grote verscheidenheid aan metabolieten te vormen.

Eliminatie

Bimatoprost wordt hoofdzakelijk uitgescheiden door renale excretie. Tot maximum 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, bedroeg ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring bedroeg 1,5 l/u/kg.

Kenmerken bij bejaarde patiënten

Na tweemaal daagse toediening van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing was de gemiddelde AUC_{0-24h} -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 de systemische blootstelling na oculair gebruik voor zowel bejaarden als jonge patiënten zeer laag bleef. 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 toegediend kregen in een concentratie van $\geq 0,3$ mg/ml per dag vertoonden een verhoging van de irispigmentatie en reversibele dosisgerelateerde 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 melanineproductie in de melanocyten en niet door een verhoging van het aantal melanocyten. Er werden geen functionele of microscopische veranderingen in verband met de perioculaire effecten waargenomen en het werkingsmechanisme voor de perioculaire veranderingen is onbekend.

In een serie in-vitro- en in-vivostudies was bimatoprost niet mutageen of carcinogeen.

Bimatoprost verminderde de vruchtbaarheid bij ratten niet bij doses gaande tot 0,6 mg/kg/dag (minstens 103 keer de geplande menselijke blootstelling). In embryo-/foetusontwikkelingsstudies werden abortus maar geen ontwikkelingseffecten waargenomen bij muizen en ratten aan doses die respectievelijk minstens 860 keer tot 1.700 keer hoger waren dan de dosis bij de mens. Deze doses resulteerden in een systemische blootstelling die minstens 33 of 97 keer hoger was dan de voorgenomen menselijke blootstelling. Bij peri-/postnatale studies bij ratten leidde maternale toxiciteit tot een verkorte gestatietijd, foetale sterfte en afgenomen lichaamsgewicht van jongen bij een dosering van $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minstens 41 keer de voorgenomen blootstelling bij de mens). De neurologische gedragsfuncties van de nakomelingen werden niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Citroenzuur monohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide of zoutzuur (voor pH-instelling)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden
4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte LDPE-flessen met witte LDPE-druppelaar en afgesloten met een blauwachtig groene HDPE-veiligheidsschroefdop.

Elke fles heeft een vulvolume van 2,5 ml of 3 ml.
De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar:
 dozen met 1 of 3 flessen van 2,5 ml oplossing.
 dozen met 1 of 3 flessen van 3 ml oplossing.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE472613

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/04/2015.
Datum van laatste verlenging: 02/10/2020.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2022.
Datum van herziening van de tekst: 01/2022.