SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LUMIGAN 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,1 mg bimatoprost.

Hulpstof met bekend effect
Eén ml oplossing bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels)

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 dosering is eenmaal daags één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen), 's avonds toegediend. De eenmaaldaagse dosering mag niet worden overschreden aangezien frequentere toediening het effect van de intraoculaire drukverlaging kan verminderen.

Pediatrische patiënten

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

Lever- en nierfunctiestoornissen

LUMIGAN 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, 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.

Voor LUMIGAN 0,1 mg/ml bestaat een contra-indicatie voor patiënten bij wie 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 LUMIGAN. 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 (≥1/1.000, <1/100) na het gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. LUMIGAN 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. LUMIGAN dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante oculaire virusinfecties (bijvoorbeeld herpes simplex) of uveïtis/iritis.

LUMIGAN 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 LUMIGAN-oplossing bij herhaling in contact komt met de huid. Daarom is het belangrijk om LUMIGAN volgens de instructie aan te brengen en te voorkomen dat het over de wang of een ander stuk huid loopt.

Luchtwegen

LUMIGAN 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

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

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

Van benzalkoniumchloride, dat over het algemeen gebruikt wordt als conserveermiddel in oogproducten, werd melding gemaakt dat het punctata keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie kan veroorzaken. Aangezien LUMIGAN 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 beschadigd 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 geweest van bacteriële keratitis die in verband werd 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 van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. 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, oplossing gelijktijdig gebruikt met een aantal verschillende bètablokkerende oftalmica zonder aanwijzingen van interacties.

Gelijktijdig gebruik van LUMIGAN 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 LUMIGAN) 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).

LUMIGAN 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 LUMIGAN 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

LUMIGAN 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 fase III-studie van 12 maanden kreeg ongeveer 38% van de patiënten behandeld met LUMIGAN 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 is gestopt met de therapie ten gevolge van bijwerkingen in de studie van 12 maanden.

Lijst met Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische onderzoeken met LUMIGAN 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing, of in de postmarketingperiode. De meeste waren oculair, mild en geen ervan was ernstig:

Zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met

de beschikbare gegevens niet worden bepaald) voorkomende bijwerkingen worden 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
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
	Niet bekend	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Conjunctivale hyperemie, periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	Keratitis punctata, oogirritatie, oogpruritus, groei van de wimpers, oogpijn, ooglid-erytheem, ooglidpruritus
	Soms	Asthenopie, wazig zien, conjunctivale aandoening, conjunctivaal oedeem, irishyperpigmentatie, madarose, ooglidoedeem
	Niet bekend	Pigmentatie van de oogleden, macula-oedeem, droge ogen, oogafscheiding, oogoedeem, een vreemdlichaamgevoel in de ogen, verhoogde tranenvloed, oculair ongemak, fotofobie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Astma, exacerbatie van astma, exacerbatie van COPD, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperpigmentatie van de huid, hypertrichose
	Soms	Droge huid, korsten op de rand van het ooglid, pruritus
	Niet bekend	Huidverkleuring (perioculair)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Irritatie op de plaats van instillatie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreactie, waaronder tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder LUMIGAN 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 de start van de behandeling met LUMIGAN 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 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 na 3 jaar behandeling.

Bij klinische studies zijn meer dan 1.800 patiënten behandeld met LUMIGAN 0,3 mg/ml. Wanneer de gegevens van fase III-monotherapie en aanvullend gebruik van LUMIGAN 0,3 mg/ml 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.

Extra bijwerkingen die met LUMIGAN 0,3 mg/ml werden gemeld, staan vermeld in tabel 2. De tabel bevat eveneens de bijwerkingen die zich bij beide formuleringen, 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. Lijst van overige bijwerkingen

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Oculaire pruritus, groei van de wimpers
	Vaak	Corneale erosie, oculair branden, allergische conjunctivitis, blefaritis, verslechtering van visuele scherpte, asthenopie, conjunctivaal oedeem, een vreemdlichaamgevoel, droge ogen, oogpijn, fotofobie, tranen, oogafscheiding, gezichtsstoornis/wazig zien, versterkte irispigmentatie, donker worden van de wimpers
	Soms	Retinale bloeding, uveïtis, cystoïd macula-oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie, periorbitaal erytheem
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Hirsutisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Asthenie
Onderzoeken	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 nationale meldsysteem.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

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 LUMIGAN per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: bij twee weken durende studies met ratten en muizen hebben orale doses van maximaal 100 mg/kg/dag geen toxiciteit opgeleverd. Deze dosis uitgedrukt als mg/m^2 is op zijn minst 210 maal hoger dan de dosis van een fles LUMIGAN 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing die per ongeluk door een kind van 10 kg is ingenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica - antiglaucoom preparaten 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

Tijdens een hoofdstudie van 12 maanden bij volwassenen met LUMIGAN 0,1 mg/ml oogdruppels, verschilden de gemiddelde dagelijkse IOD-waarden, gemeten tijdens elk bezoek gedurende de onderzoeksperiode van 12 maanden, gedurende de hele dag niet meer dan 1,1 mmHg en waren ze nooit hoger dan 17,7 mmHg.

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

Er is beperkte beschikbare ervaring met het gebruik van LUMIGAN 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 LUMIGAN 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 een 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 onderste detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na dosering. De gemiddelde C_{max} en $AUC_{-0\text{-}24\ uur}$ 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 bimatoprostconcentratie 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-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, oplossing, is de gemiddelde $AUC_{0\text{-}24\ u}$-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 ≥ 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 melanineproductie in de melanocyten en niet door een toename van het aantal melanocyten. Er zijn 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 ≥ 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

Benzalkoniumchloride
Natriumchloride
Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat
Citroenzuurmonohydraat
Zoutzuur of natriumhydroxide (voor aanpassing pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
4 weken 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

Witte opake LDPE-flessen met polystyreen schroefdop. Elke fles heeft een vulvolume van 3 ml.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: doos met 1 of 3 flessen met 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

EU/1/02/205/003
EU/1/02/205/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.