1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BETOPTIC Suspension (= BETOPTIC S.) 2,5 mg/ml oogdruppels, suspensie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 2,5 mg betaxololbase (equivalent aan 2,8 mg betaxololhydrochloride).
Hulpstof met bekend effect: dit middel bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride in elke ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie.
Witte tot gebroken witte suspensie.

Isotone, steriele, waterige suspensie voor topische toediening in het oog, speciaal geformuleerd om het oogcomfort na toediening te verbeteren.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BETOPTIC S. oogdruppels, suspensie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

BETOPTIC S. oogdruppels, suspensie verlaagt de intraoculaire druk en is aangewezen bij patiënten met chronisch open-hoekglaucoom en/of oculaire hypertensie. Het kan alleen of in combinatie met andere intraoculaire drukverlagende geneesmiddelen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)
De gebruikelijke dosis is één druppel BETOPTIC S. twee maal per dag in het (de) behandelde o(o)g(en).
Bij sommige patiënten kan het enkele weken duren alvorens de daling van de intraoculaire druk gestabiliseerd is. Daarom moet men gedurende de eerste maand van de behandeling de intraoculaire druk meten. Nadien dient de frequentie van de meting te worden bepaald door de arts. Ten gevolge van variaties van de intraoculaire druk bij sommige patiënten, is het aangeraden de intraoculaire druk op verschillende tijdsintervallen gedurende de dag te meten, om te zien of men een bevredigende respons krijgt met twee toedieningen per dag.

Indien met deze dosering de intraoculaire druk van de patiënt niet voldoende gecontroleerd wordt, kan men tegelijkertijd een behandeling instellen met andere geneesmiddelen die de intraoculaire druk verlagen (waaronder pilocarpine, andere miotica, adrenaline, of koolzuuranhydrase-inhibitoren toegediend langs algemene weg).

Pediatrische patiënten
Omwille van de beperkte gegevens kan betaxolol enkel worden aanbevolen voor gebruik bij primair congenitaal en primair juveniel glaucoom gedurende een overgangsperiode terwijl een beslissing genomen wordt over een chirurgische behandeling en in geval van een niet geslaagde chirurgische behandeling terwijl verdere opties bekeken worden.

De arts moet de risico's en voordelen ten zeerste evalueren wanneer behandeling van pediatrische patiënten met betaxolol wordt overwogen. Een gedetailleerde pediatrische voorgeschiedenis en onderzoek moeten het gebruik van betaxolol voorafgaan om de aanwezigheid van systemische afwijkingen vast te stellen.
Er kan geen specifieke aanbeveling voor dosering gegeven worden omwille van beperkte klinische gegevens (zie ook rubriek 5.1). Indien het voordeel opweegt tegen het risico, is het aangeraden om de laagst beschikbare concentratie van actieve stof eenmaal per dag te gebruiken. Als de IOD niet voldoende kan gecontroleerd worden, moet een voorzichtige toename tot een maximum van 2 druppels per dag in het (de) aangedane oog (ogen) overwogen worden. Bij tweemaal daags gebruik heeft een interval van 12u tussen beide toedieningen de voorkeur.
Bovendien moeten de patiënten, in het bijzonder pasgeborenen, gedurende 1 tot 2 uur na toediening van de eerste dosis van dichtbij worden opgevolgd in de oogartsenpraktijk/het ziekenhuis en sterk gecontroleerd worden op oculaire en systemische bijwerkingen totdat de operatie wordt uitgevoerd.

Duur van de behandeling:
Tijdelijk gebruiken bij pediatrische patiënten (zie ook rubriek 4.2 "Pediatrische patiënten").

Wijze van toediening
Goed schudden voor gebruik.

Na verwijdering van de dop, moet de veiligheidsring, als deze los is, worden verwijderd voor gebruik van het geneesmiddel.

Bij nasolacrimale occlusie of sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten vermindert de systemische absorptie. Dat kan resulteren in een vermindering van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minimaal 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

Gebruik bij lever- en nierfunctiestoornissen
De veiligheid en doeltreffendheid van BETOPTIC S. oogdruppels bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen werden niet bepaald.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van ernstig bronchiaal astma of een geschiedenis van ernstig bronchiaal astma, ernstig chronisch obstructief longlijden.
- Patiënten met sinusbradycardie, zieke-sinus-syndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok dat niet behandeld wordt met een pacemaker, bekend hartfalen, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

- Uitsluitend voor gebruik in het oog. Niet injecteren of inslikken.

- Zoals andere topisch in de ogen aangebrachte middelen, wordt betaxolol systemisch geabsorbeerd. Gezien zijn bèta-adrenerge component, betaxolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische toediening van bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in de ogen is lager dan na systemische toediening. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening".

- Volgende maatregelen zijn, na toediening van de oogdruppel, nuttig om systemische resorptie te verminderen:

– Het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden.
– Het traankanaal gedurende 2 minuten met de vinger toedrukken.

Hartaandoeningen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ongecontroleerd hartfalen. Bij het opstarten van een behandeling met betaxolol dienen patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige hartziekte nauwlettend te worden opgevolgd op tekenen van hartfalen. Behandeling met BETOPTIC S. dient te worden stopgezet bij de eerste tekenen van hartfalen.

- Bij patiënten met hart- en vataandoeningen (b.v. coronair hartlijden, Prinzmetalangor en hartfalen) en hypotensie moet een behandeling met bètablokkers kritisch worden geëvalueerd en moet een behandeling met andere werkzame stoffen worden overwogen. Patiënten met een hart- of vataandoening moeten worden gevolgd op tekenen van verslechtering van die aandoeningen en op bijwerkingen.

- Gezien hun negatieve effect op de geleidingstijd is voorzichtigheid geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten met eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

- Door de mogelijke invloed van bètablokkers op de bloeddruk en de hartslag (bv. hypotensie, bradycardie), is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cerebrovasculaire insufficiëntie, onbehandeld feochromocytoom of metabole acidose, omdat bèta-adrenergische blokkers een negatieve invloed kunnen uitoefenen op dergelijke aandoeningen. Als er zich tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op een verminderde bloeddoorstroming in de hersenen, overweeg dan een alternatieve behandeling.

- Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige stoornissen van de perifere circulatie (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud).

Hypoglykemie/diabetes mellitus

- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontane hypoglykemie kunnen ontwikkelen, of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Thyrotoxicose

- Patiënten die thyrotoxicose hebben, of bij wie een vermoeden bestaat op het ontwikkelen van thyrotoxicose, dienen nauwlettend te worden opgevolgd tijdens de oftalmische behandeling met betaxolol, omdat bètablokkers bepaalde tekenen (bv. tachycardie) en symptomen van hyperthyroïdie kunnen maskeren en plotse stopzetting van deze middelen kan een thyrotoxische crisis doen versnellen.

Ademhalingsstelselaandoeningen

- Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van glaucoompatiënten met onvoldoende longfunctie. Astma-aanvallen en ademnood werden gerapporteerd tijdens een behandeling met betaxolol.

- Respiratoire reacties met inbegrip van overlijden als gevolg van bronchospasme zijn gerapporteerd bij patiënten met astma na toediening van bepaalde bètablokkers in de ogen.

- Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met een licht/matig bronchiaal astma, een voorgeschiedenis van licht/matig bronchiaal astma of licht/matig chronisch obstructief longlijden (COPD).

- Alhoewel het opnieuw behandelen van sommige van deze patiënten met oftalmisch betaxolol de testresultaten van de longfunctie niet negatief hebben beïnvloed, kan de kans op ongewenste longeffecten bij patiënten die gevoelig zijn voor bètablokkers niet uitgesloten worden.

Bij patiënten met symptomatisch of slecht gecontroleerd astma of met obstructieve luchtwegaandoeningen moet het risico op het veroorzaken van bronchospasmen in acht worden genomen. Gepaste voorzorgsmaatregelen, zoals het overwegen van alternatieve glaucoombehandelingen, moeten worden genomen.

Aandoeningen van de cornea

- Bètablokkers voor de ogen kunnen droge ogen veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van patiënten met een aandoening van de cornea.

Myasthenie

- Over bèta-adrenergische blokkage is gemeld dat het spierzwakte versterkt met bepaalde symptomen van myasthenie (bv. diplopia, ptosis, algemene zwakte).

Chirurgische anesthesie

- Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van b.v. adrenaline blokkeren. De anesthesist moet worden ingelicht als de patiënt betaxolol krijgt.

- Alvorens een algemene anesthesie toe te passen, kan een geleidelijke afbouw van de behandeling met bètablokkers overwogen worden, aangezien bètablokkade de capaciteit van het hart om bèta-adrenergische, sympatische reflexstimuli te beantwoorden, vermindert.

Anafylactische reacties

- Tijdens inname van bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een voorgeschiedenis van ernstige

anafylactische reactie op allerhande allergenen sterker reageren op een herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en reageren ze mogelijk niet op de gebruikelijke dosis van adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen.

Loslating van de chorioïdea

- Loslating van de chorioïdea werd gerapporteerd bij toediening van geneesmiddelen die kamerwater verminderen (b.v. timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Andere bètablokkers

- Betaxolol kan een interactie aangaan met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen worden gepotentieerd als betaxolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bèta-adrenerge blokkers is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Oculair

- Wanneer BETOPTIC S. wordt gebruikt om de intraoculaire druk bij gesloten-hoekglaucoom te verlagen, dient tegelijkertijd een mioticum toegediend te worden. Bij patiënten met gesloten-hoekglaucoom, is het onmiddellijke doel van de behandeling de hoek opnieuw te openen door constrictie van de pupil met een mioticum. Betaxolol heeft weinig of geen effect op de pupil.

Pediatrische patiënten

- Betaxolol oplossingen moeten in het algemeen met voorzichtigheid worden gebruikt bij jonge glaucoom patiënten (zie ook rubiek 5.2).
- Het is belangrijk dat de ouders verwittigd worden over mogelijke bijwerkingen zodat ze de behandeling onmiddellijk kunnen stopzetten. Mogelijke tekens zijn bijvoorbeeld hoesten en een piepende ademhaling.
- Betaxolol moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Contactlenzen

- BETOPTIC S. oogdruppels, suspensie bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride in elke ml. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Patiënten moeten contactlenzen uit doen voordat ze dit middel gebruiken en deze pas 15 minuten daarna weer indoen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als u droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies (de doorzichtige voorste laag van het oog).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Er werden geen specifieke geneesmiddel-interactiestudies uitgevoerd met betaxolol.
- Elke interactie die wordt geassocieerd met systemisch toegediende bètablokkers kan in principe voorkomen bij gebruik van oogdruppels op basis van bètablokkers.
- Er is een kans op additieve effecten die resulteren in hypotensie en/of uitgesproken bradycardie wanneer oogdruppels met betaxolol gelijktijdig worden toegediend met orale calciumantagonisten, bètablokkers, antiaritmica (met inbegrip van amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica, guanethedine (zie rubriek 4.4). Oraal toegediende bèta-adrenergische blokkers verlagen zowel het hartdebiet van gezonde personen als van hartpatiënten. Bij patiënten met een ernstige verzwakking van de myocardfunctie, kunnen de bèta-adrenergische receptoren antagonisten het sympatisch stimulerend effect, dat noodzakelijk is voor een adequate hartfunctie, inhiberen.
- Bètablokkers kunnen de respons op adrenaline die wordt gebruikt om anafylactische reacties te behandelen, verlagen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of anafylaxie.
- Gelijktijdige toediening van oftalmische bètablokkers met digitalis kan mogelijk additieve effecten hebben die leiden tot verlenging van de atrioventriculaire conductietijd. Nauwlettende observatie is aanbevolen wanneer een bèta-adrenergische receptorinhibitor wordt toegediend aan patiënten die catecholamine-depletie veroorzakende geneesmiddelen zoals reserpine, krijgen, omwille van de mogelijke additieve werking en het optreden van hypotensie en/of bradycardie die kan leiden tot duizeligheid, syncope of posturale hypotensie.
- Bij gebruik in combinatie met topische miotica en/of systemisch toegediende koolzuuranhydrase-inhibitoren, kan het IOD verlagend effect van betaxol oogdruppels additief zijn. Bij patiënten met gesloten-hoekglaucoom is het onmiddellijke doel van de behandeling de hoek opnieuw te openen door constrictie van de pupil door middel van een mioticum. Betaxolol heeft weinig of geen effect op de pupil. Daarom dienen betaxolol oogdruppels gelijktijdig met een mioticum te worden toegediend om de verhoogde intraoculaire druk bij gesloten-hoekglaucoom te verminderen (zie rubriek 4.4).
- Oftalmische bètablokkers en fenothiazineverbindingen kunnen een mogelijke additieve hypotensieve werking hebben als gevolg van wederzijdse inhibitie van het metabolisme.
- Bètablokkers kunnen het hypoglycemische effect van geneesmiddelen tegen diabetes versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglycemie maskeren (zie “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).
- Af en toe werd mydriase gerapporteerd als gevolg van concomitant gebruik van bètablokkers voor de ogen en adrenaline (epinefrine).
- Bètablokkerende oftalmologische preparaten kunnen de systemische bèta-agonistische effecten van b.v. adrenaline blokkeren (zie rubriek 4.4).
- Orale bèta-adrenergische blokkers kunnen het rebound effect van hypertensie versterken, dat zich kan voordoen bij stopzetting van de toediening van clonidine. Wanneer de twee stoffen samen worden gebruikt, dan moet de inname van de bèta-adrenergische blokkers enkele dagen voor de progressieve stopzetting van de behandeling met clonidine stopgezet worden. Wanneer de behandeling met de bèta-adrenergische blokkers deze met clonidine vervangt, moet men hiermee enkele dagen na de stopzetting van de behandeling met clonidine starten.
- Indien er meerdere oogpreparaten dienen te worden gebruikt, moet men tussen twee toedieningen minstens 5 minuten wachten. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van betaxolol bij zwangere vrouwen. In epidemiologische studies werden geen misvormingen waargenomen, maar wel een risico op intra-uteriene groeiretardatie als bètablokkers per os werden toegediend. Ook werden tekenen en symptomen van bètablokkade (b.v. bradycardie, hypotensie, ademhalingsmoeilijkheden en hypoglykemie) waargenomen bij de pasgeborene wanneer bètablokkers toegediend werden tot de bevalling.
Studies bij ratten en konijnen met betaxolol toonden reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Betaxolol mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening".
Als BETOPTIC S. wordt toegediend tot de bevalling, moet de pasgeborene zorgvuldig worden gevolgd tijdens de eerste levensdagen.

Borstvoeding
Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk en kunnen ernstige bijwerkingen veroorzaken bij zuigelingen. In therapeutische doseringen van betaxolol in oogdruppels is het echter onwaarschijnlijk dat er voldoende hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen om klinische symptomen van bètablokkade bij de zuigeling te veroorzaken. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening".
Het is niet bekend of betaxolol wordt uitgescheiden in de moedermelk na topische oculaire toediening. Risico voor de zuigeling kan echter niet worden uitgesloten.
Er moet een keuze worden gemaakt tussen het stopzetten van de borstvoeding, of het stopzetten/zich onthouden van de behandeling met betaxolol, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van BETOPTIC S. oogdruppels op de vruchtbaarheid bij de mens. Studies bij ratten toonden effecten op de vruchtbaarheid na toediening per os bij orale doses van 32 mg/kg/dag en 256 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BETOPTIC S. oogdruppels heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals voor alle oogdruppels geldt, kunnen een tijdelijk wazig gezichtsvermogen of andere visuele stoornissen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Wanneer wazig zien optreedt bij gebruik, moet de patiënt wachten tot hij of zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In klinische studies was de meest voorkomende bijwerking geassocieerd met het gebruik van oogdruppels met betaxolol oculair ongemak. Deze bijwerking trad op bij 12,0% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm
Zoals andere topisch in de ogen toegediende geneesmiddelen wordt betaxolol in de systemische bloedsomloop geabsorbeerd. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken als systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening in de ogen is lager dan bij systemische toediening. De opgesomde bijwerkingen omvatten reacties die worden gezien met de klasse van bètablokkers voor de ogen.

De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen werden vastgesteld tijdens klinische studies en spontane postmarketing ervaring.

Systeem Orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm
Immuunsysteemaandoeningen	*Niet bekend*: overgevoeligheid, systemische allergische reacties zoals angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde rash, pruritus, anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	*Niet bekend*: hypoglykemie
Psychische stoornissen	*Zelden*: angst *Niet bekend*: insomnia, depressie, nachtmerries, geheugenverlies
Zenuwstelselaandoeningen	*Vaak:* hoofdpijn *Zelden*: syncope *Niet bekend:* duizeligheid, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van tekenen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie
Oogaandoeningen	*Zeer vaak:* ongemak in het oog *Vaak:* gezichtsvermogen wazig, traanproductie verhoogd *Soms*: keratitis punctata, keratitis, conjunctivitis, blefaritis, gezichtsvermogen afgenomen, fotofobie, oogpijn, droog oog, asthenopie, blefarospasme, oogpruritus, oogafscheiding, schilferige ooglidrand, oogontsteking, oogirritatie (b.v. branderig gevoel, prikkelend gevoel, jeuken, tranen, roodheid), conjunctiva-aandoening, conjunctivaal oedeem, oculaire hyperemie *Zelden:* cataract, refractieaandoening *Niet bekend:* erytheem van het ooglid, choroïdloslating na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"), corneagevoeligheid verminderd, cornea-erosie, ptose, diplopie
Hartaandoeningen	*Soms*: bradycardie, tachycardie *Niet bekend*: aritmie, borstkaspijn, hartkloppingen, oedeem, hartdecompensatie met stuwing (congestie), atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen
Bloedvataandoeningen	*Zelden*: hypotensie *Niet bekend*: fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	*Soms*: astma, dyspnoea, rhinitis *Zelden:* hoesten, rhinorroe *Niet bekend:* bronchospasme (overwegend bij patiënten met een vooraf bestaande bronchospastische aandoening)
Maagdarmstelselaandoeningen	*Soms*: nausea *Zelden:* dysgeusie *Niet bekend:* dyspepsie, diarree, droge mond, abdominale pijn, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Zelden*: dermatitis, rash *Niet bekend:* periorbitaal oedeem, alopecia, psoriasiforme rash of verergering van psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	*Niet bekend:* myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	*Zelden:* verminderd libido *Niet bekend:* seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Niet bekend:* asthenie, vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Omdat topisch toegediende bèta-adrenergische blokkers systemisch kunnen worden geabsorbeerd, kunnen zich bij topische toediening bijwerkingen voordoen die worden aangetroffen bij systemische toediening van bèta1-adrenergische blokkers. Deze kunnen bestaan uit bradycardie, een vertraagde AV (atrioventriculaire) geleiding of verhoging van een bestaand AV-blok, hypotensie, hartfalen, koude en cyanotische extremiteiten, fenomeen van Raynaud, paresthesie van de extremiteiten, verergering van bestaand intermitterend claudicatio, vermoeidheid, hoofdpijn, gezichtsvermogen afgenomen, hallucinaties, psychosen, verwarring, impotentie, duizeligheid, slaapstoornissen, depressie, nachtmerries, maagdarmstelselproblemen, nausea, braken, diarree, bronchospasmen bij patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van astmaklachten, huidaandoening, voornamelijk rash, en droge ogen. Bètablokkers kunnen de symptomen van thyrotoxicose of hypoglycemie maskeren.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en verlaging van de intraoculaire druk bij gebruik van Betoptic 0,25% werd aangetoond bij kinderen in een 3 maanden durend,

dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek over meerdere centra. Het profiel van de bijwerkingen van Betoptic 0,25% was vergelijkbaar met dat waargenomen bij volwassen patiënten.

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

4.9 Overdosering

Bij oculaire overdosering moet(en) het oog (de ogen) worden gespoeld met water of met een normale zoutoplossing (natriumchlorideoplossing 0,9%).
De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering met systemische bètablokkers zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en acuut hartfalen. In dit geval dient de behandeling te worden stopgezet en een toepasselijke symptomatische en ondersteunende behandeling te worden opgestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-glaucoom geneesmiddelen en miotica, bètablokkers, ATC-code: S 01 ED 02.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Betaxololhydrochloride is een cardioselectieve bètablokker van de bèta-adrenergische receptoren. Het heeft geen lokaal anesthetische werking (stabiliserend effect van het membraan) en geen sympathomimetische intrinsieke werking.

In een *in vivo* studie bij honden werd aangetoond dat betaxolol een daling meebrengt van de totale perifere vasculaire weerstand, mogelijk toe te schrijven aan een perifere vasorelaxerende werking. Betaxolol zou na topische toediening een gelokaliseerde constrictie veroorzaken van de ciliaire arteriolen van konijnen. Dit effect vermindert echter na toediening gedurende 50 dagen. Diverse *in vitro* studies, waarbij gebruik gemaakt werd van oculaire en van niet-oculaire vaten van rat, cavia, konijn, hond, varken en rund, wijzen echter op een vasorelaxerende en calciumblokkerende werking van betaxolol. Een experimentele studie wijst op de neuroprotectieve werking van betaxolol bij een *in vivo*-geïnduceerde acute oculaire hypertensie bij de rat, en *in vitro* op de retina van het konijn, corticale culturen van de rat en retinale culturen van het konijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
BETOPTIC S. 2,5 mg/ml oogdruppels, suspensie veroorzaakt een daling van de intraoculaire druk, gelijkwaardig aan deze bekomen met BETOPTIC 5 mg/ml oogdruppels, oplossing.

Een verhoogde intraoculaire druk is een belangrijke risicofactor bij verlies van het glaucomateus gezichtsveld. Hoe hoger de intraoculaire druk, hoe groter het risico op beschadiging van de gezichtszenuw en verlies van het gezichtsveld. Na instillatie in het oog, verlaagt betaxolol zowel de verhoogde als de normale intraoculaire druk, en het mechanisme van zijn hypotensieve werking blijkt het gevolg van een vermindering van de productie van het oogkamerwater, zoals dat door middel van tonografie en fluorofotometrie werd aangetoond. Het effect van betaxolol treedt gewoonlijk op binnen de 30 minuten, en bereikt een maximale intensiteit 2 uur na topische toediening. Een enkele dosis veroorzaakt een daling van de intraoculaire druk gedurende 12 uur.

Gegevens verkregen bij gecontroleerde studies bij patiënten met chronisch open-hoekglaucoom en oculaire hypertensie suggereren dat behandeling met betaxolol een mogelijk superieur, langdurig effect heeft op het gezichtsveld in vergelijking met timolol, een niet-selectieve bètablokker. Er zijn daarbij aanwijzingen dat betaxolol de oculaire bloedstroom/doorbloeding zou kunnen handhaven of verbeteren.

Topisch oculair toegediende betaxolol heeft weinig of geen effect op de pupilconstrictie en heeft een minimaal effect op de pulmonaire en cardiovasculaire parameters.

Door zijn polaire aard blijkt betaxolol oogirritatie te veroorzaken.
In deze formule worden betaxololmoleculen ionisch gebonden aan het amberliethars. Na instillatie, worden de betaxololmoleculen vervangen door de natriumionen van de traanfilm. Dit proces van plaatsinname duurt enkele minuten en verhoogt het oogcomfort dat wordt waargenomen bij BETOPTIC S.

Na topische toediening, kan betaxolol systemisch geresorbeerd worden en dezelfde bijwerkingen veroorzaken als na orale toediening (zie 4.8 Bijwerkingen).

Oraal toegediende bètablokkers van de adrenergische receptoren verlagen zowel het hartdebiet van gezonde personen als van hartpatiënten. Bij patiënten met een ernstige verzwakking van de myocardfunctie kunnen de antagonisten van de bèta-adrenergische receptoren het sympatisch stimulerend effect dat noodzakelijk is voor een adequate hartfunctie, inhiberen.

Betaxolol heeft geen significant effect op de longfunctie, gemeten met de Eén-Secondevolume capaciteit (ESVC), de Vitale Capaciteit (VC) en de verhouding van deze twee (ESVC/VC). Er werd geen bèta-adrenergische cardiovasculaire blokkage vastgesteld tijdens een inspanningstest.

Studies werden uitgevoerd waarbij levenslang oraal dosissen betaxolol van 6, 20 of 60 mg/kg/dag werden toegediend bij de muis en 3, 12 of 48 mg/kg/dag bij de rat; betaxolol-hydrochloride veroorzaakte geen carcinogeen effect. Hogere dosissen werden niet getest.

Bij verscheidene *in vitro* en *in vivo*-testen op bacteriën en zoogdiercellen werden geen mutagene effecten o.i.v. betaxolol waargenomen.

Pediatrische patiënten
Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van betaxolol 0,25% bij pediatrische patiënten voor een behandelingsduur tot 12 weken. Eén beperkte, dubbelblinde, gerandomiseerde, gepubliceerde klinische studie uitgevoerd bij 105 kinderen (n=34 voor betaxolol) met een leeftijd tussen 12 dagen en 5 jaar bewijst tot op zekere hoogte dat betaxolol doeltreffend is voor een korte termijn behandeling van primair congenitaal en primair juveniel glaucoom (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale of i.v. toediening nemen de plasmaconcentraties van betaxolol af met een terminale halfwaardetijd van 15 tot 16 uur. De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 80%. Na een orale dosis van 20 mg werd na 4 uur een gemiddelde maximale plasmaconcentratie bereikt van 46 ng/ml. De plasmaspiegels van het geneesmiddel nemen op dosisproportionele wijze tijdens de stijging toe.
Na topische oculaire toediening van 0,5% betaxololoplossing aan normale vrijwilligers gedurende 1 week was de maximale plasmaconcentratie van het geneesmiddel bij steady-state ongeveer 1 ng/ml of minder.

Distributie
Na toediening van meervoudige topische oculaire doses aan gepigmenteerde konijnen werd de hoogste oculaire blootstelling waargenomen in het kamervocht, iris/ciliair lichaam en de retina met gemiddelde maximumconcentraties bij steady-state van respectievelijk 776, 32500 en 18 ng/g. Blootstelling in de retina en andere posterieure weefsels bleek zowel voort te komen uit lokale absorptie als herdistributie vanuit de systemische circulatie. De plasmaspiegels van het geneesmiddel waren laag (3 ng/ml of minder).

Biotransformatie
Bij mensen wordt betaxolol hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot twee carbonzuurderivaten: het ene wordt gevormd door eliminatie van de cyclopropylmethylgroep en hydroxylering van de resterende terminale koolstof, gevolgd door oxidatie van dit alcohol (24% van de dosis), het andere wordt gevormd door oxidatie van alfa-koolstof in het isopropylaminogedeelte, met eliminatie van dit laatste gedeelte (35% van de dosis). Het fase II-metabolisme van betaxolol en zijn metabolieten door conjugatiereacties is verwaarloosbaar.

Eliminatie
Betaxolol wordt voornamelijk geëlimineerd in de urine (80-90% van de dosis), waarbij 16% van de dosis bestaat uit het oorspronkelijke geneesmiddel en het resterende deel bestaat uit twee primaire metabolieten en kleine hoeveelheden minder belangrijke metabolieten.

Pediatrische patiënten
Na lokale toediening in de ogen wordt betaxolol geabsorbeerd en bereikt het de systemische circulatie. Bij volwassenen die een dosis van 40 µl van een 0,5% betaxolol oplossing kregen toegediend werd een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van 0,1 ± 0,8 ng/ml waargenomen.
Door een kleiner distributievolume bij kinderen in vergelijking met volwassenen, moet er rekening gehouden worden met hogere bloedwaarden bij kinderen. Aangezien betaxolol voornamelijk door metabolisatie wordt geëlimineerd, kunnen de onvolgroeide metabole enzymroutes bij pasgeborenen leiden tot een tragere eliminatie en verhoogde bloedwaarden, waardoor de mogelijkheid op bijwerkingen toeneemt.

Leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie en ouderen
Farmacokinetische onderzoeken ter evaluatie van BETOPTIC oogdruppels, oplossing en suspensie bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie en bij ouderen zijn niet uitgevoerd. Aangezien betaxolol geëlimineerd wordt door metabolisme en uitscheiding, kunnen hogere plasmaspiegels van betaxolol voorkomen bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens voor betaxolol duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit 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.

In orale reproductietoxiciteitstudies waren RS- (±) -betaxolol en S - (-) - betaxolol niet teratogeen bij ratten en konijnen. Echter in embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij ratten werd embryonale sterfte waargenomen bij maternale toxische doses van 400 mg/kg/dag. In embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij konijnen werden embryo-foetale toxiciteit, post-implantatieverlies en abortussen waargenomen bij doses van 12 mg/kg/dag. Konijn was de meest gevoelige soort en het niet waargenomen nadelig effect-niveau (no observed adverse effect level -NOAEL) voor de ontwikkelingstoxiciteit van S - (-) - betaxolol werd beschouwd als 4 mg/kg/dag.

Maternale en F1-ontwikkelingstoxiciteit werd waargenomen na orale toediening van 150 mg/kg/dag betaxolol (zowel S - betaxolol en RS - betaxolol). Er waren geen nadelige maternale effecten en geen ontwikkelingstoxiciteit bij 50 mg/kg/dag.

Een vruchtbaarheidsstudie bij ratten toonde abnormaliteiten bij de orale midden- en hoge dosisgroepen (32 en 256 mg/kg/dag). De waargenomen abnormaliteiten (afname van het aantal levende foetussen per worp, post-implantatieverliezen, neonatale sterfte en afname van het gemiddelde gewicht per worp) bereikten statistische significantie in de hoge dosisgroep. De ontwikkeling van de overlevende nakomelingen was normaal.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Amberlite
Carbomeer
Boorzuur
N-lauroylsarcosine
Dinatriumedetaat
Mannitol
Geconcentreerd zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het regelen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Weggooien vier weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).
De container met druppelpipet in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Container met druppelpipet van 5 of 10 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma NV
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE160334

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 februari 1993.
Datum van laatste verlenging: 28/05/2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 19.05.2026
Goedkeuringsdatum: 06/2026