

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vizilatan 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oogdruppels, oplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 25 mg macrogolglycerolhydroxystearaat 40 (zie rubriek 4.4).

Elke ml oplossing bevat 6,79 mg fosfaten

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze waterige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 5,5-6,5.

Osmolaliteit: 260 mOsmol/kg $\pm$ 10%

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (inclusief ouderen).

Reductie van de verhoogde IOD bij pediatrische patiënten met een verhoogde IOD en juveniel glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen behandeling is éénmaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt wanneer Vizilatan 's avonds wordt toegediend.

Vizilatan moet niet vaker dan eenmaal daags worden toegediend, aangezien is aangetoond dat frequentere toediening het oogdrukverlagende effect vermindert.

Als een dosis is overgeslagen moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gebruikelijk.

Pediatrische patiënten

Vizilatan oogdruppels, oplossing kunnen bij pediatrische patiënten in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken). Gegevens in de leeftijdsgroep < 1 jaar oud (4 patiënten) zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Zoals bij alle oogdruppels wordt aanbevolen om de traanbuis ter hoogte van de mediale canthus (punctale occlusie) gedurende een minuut dicht te drukken om de mogelijke systemische resorptie te verminderen. Dit dient onmiddellijk na instillatie van iedere druppel te gebeuren.

Contactlenzen dienen vóór instillatie van de oogdruppels te worden uitgenomen en mogen na 15 minuten weer worden ingezet.

Bij oculaire toediening van meer dan 1 topisch oftalmologisch geneesmiddel, moeten de geneesmiddelen met een interval van minstens 5 minuten worden toegediend.

Voor instructies van de toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Vizilatan oogdruppels, oplossing is een steriele oplossing dat geen conserveermiddel bevat.

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

Vizilatan kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van een permanente verandering van de kleur van het oog. Enkelzijdige behandeling kan resulteren in permanente heterochromie.

Deze verandering van de kleur van het oog is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, bijvoorbeeld blauwbruin, grijsbruin, geelbruin of groenbruin. In studies met latanoprost begint de kleurverandering over het algemeen binnen de eerste 8 maanden van de behandeling, zelden gedurende het tweede of derde jaar, en is nog niet waargenomen na het vierde jaar van de behandeling. De progressiesnelheid van de irispigmentatie vermindert met de tijd en is stabiel na vijf jaar. Het effect van de verhoogde pigmentatie na 5 jaar werd niet onderzocht. In een vijf jaar durende open veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.8). De kleurverandering van de iris is klein in de meeste gevallen en wordt vaak niet klinisch waargenomen. De incidentie bij patiënten met irissen van gemengde kleur varieerde van 7 % tot 85 % waarbij de geelbruine irissen de hoogste incidentie vertoonden. Bij patiënten met homogeen blauwe ogen werd geen verandering waargenomen en bij patiënten met homogeen grijze, groene of bruine ogen is de verandering slechts zelden waargenomen.

De kleurverandering is te wijten aan een verhoogd melaninegehalte in de stromale melanocyten van de iris en niet aan een verhoging van het aantal melanocyten. Typerend is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch naar de periferie van de aangedane ogen uitbreidt, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Na het stoppen van de behandeling werd geen verdere toename van bruin pigment geobserveerd. Tot op heden is in klinische studies de verandering met geen enkel symptoom of pathologische veranderingen in verband gebracht.

Naevi en vlekjes van de iris worden niet beïnvloed door de behandeling. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer werd niet waargenomen in de klinische studies. Op basis van de klinische ervaring gedurende 5 jaar, bleek de toegenomen irispigmentatie geen negatieve klinische gevolgen te hebben en latanoprost kan verder toegediend worden als er irispigmentatie optreedt. De patiënten moeten echter regelmatig gecontroleerd worden en als de klinische situatie dit rechtvaardigt, mag de behandeling met Vizilatan stopgezet worden.

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch geslotenkamerhoekglaucoom, openkamerhoekglaucoom van pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met Vizilatan bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of inflammatoire oogziekten.

Vizilatan heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van geslotenkamerhoekglaucoom. Bijgevolg is het aanbevolen Vizilatan met voorzorg te gebruiken bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring is opgedaan.

Er zijn beperkte studiegegevens over het gebruik van latanoprost tijdens de perioperatieve periode van cataractoperaties. Vizilatan moet voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten.

Vizilatan moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis en moet vermeden worden in geval van actieve herpes simplex keratitis en bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende herpetische keratitis, die specifiek met prostaglandineanalogen geassocieerd is.

Macula-oedeem is gerapporteerd (zie rubriek 4.8) voornamelijk bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel of voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem (zoals diabetische retinopathie en occlusie van de vene van de retina). Vizilatan moet voorzichtig gebruikt worden bij afake patiënten, pseudofake patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel of voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem.

Bij patiënten met bekende predisponerende risicofactoren voor iritis/uveïtis, moet Vizilatan voorzichtig gebruikt worden.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar enkele gevallen van exacerbatie van astma en/of dyspneu werden gemeld in de postmarketingsurveillance. Astmatische patiënten dienen derhalve met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan (*zie ook rubriek 4.8*).

Er werd een periorbitale huidverkleuring waargenomen; de meeste gevallen werden gerapporteerd bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden toont aan dat de periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen is verdwenen terwijl de behandeling met latanoprost werd voortgezet.

Vizilatan kan geleidelijk de wimpers en de vellusharen in het behandelde oog en de omringende gebieden veranderen; deze veranderingen omvatten een toename van de lengte, de dikte en de pigmentatie van de wimpers, het aantal wimpers of haren en een verkeerde richtingsgroei van de wimpers. De veranderingen van de wimpers zijn omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid in de leeftijdsgroep < 1 jaar oud (4 patiënten) zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken).

Bij kinderen van 0 tot < 3 jaar oud die hoofdzakelijk aan primair congenitaal glaucoom (PCG) lijden, blijft chirurgie (bijv trabeculotomie/goniotomie) de eerstekeusbehandeling.

De veiligheid op de lange termijn bij kinderen is nog niet vastgesteld.

Hulpstoffen

Vizilatan bevat macrogolglycerolhydroxystearaat 40 dat huidreacties kan veroorzaken. Dit geneesmiddel bevat 0,19 mg fosfaten per druppel, overeenkomend met 6,79 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen definitieve geneesmiddelinteractiegegevens beschikbaar.

Er zijn paradoxale verhogingen van de IOD gemeld na de gelijktijdige toediening van twee prostaglandine-analogen in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van latanoprost tijdens de humane zwangerschap is niet vastgesteld. Het heeft potentieel schadelijke farmacologische effecten ten aanzien van het verloop van de zwangerschap en het ongeboren of pasgeboren kind. Daarom dient Vizilatan niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Latanoprost en diens metaboliëten kunnen overgaan in de moedermelk en daarom dient Vizilatan niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven of het borstvoeden dient te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is aangetoond dat latanoprost geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Vizilatan heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Net als bij andere oogpreparaten, kan instillatie van oogdruppels leiden tot een voorbijgaand wazig zicht. Patiënten dienen geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot dit voorbij is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen hebben in meerderheid betrekking op het oculaire systeem. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosering op.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden geclassificeerd volgens systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: 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).

Systeem/or- gaanklasse	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)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				Herpetische keratitis*		Nasofaryngitis; infectie van de bovenste luchtwegen
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>			Hoofdpijn*; duizeligheid*			
<i>Oog- aandoeningen</i>	Iris hyperpigmentatie; conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en het gevoel alsof er iets in het oog zit); veranderingen van de wimpers en het donshaar van het ooglid (een toename van de lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers)	Keratitis punctata, meestal zonder symptomen; blefaritis; oogpijn; fotofobie; conjunctivitis*	Ooglidoedeem; droge ogen; keratitis*; wazig zicht; macula- oedeem waaronder cystoïde macula- oedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea- oedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste* §; blefarale pigmentatie; oculair pemfigoïd*	Verdieping van de ooglidplooi (sulcus)	Erytheem van het ooglid*; ooglidirritatie*; ooglidrand korstvorming*; verhoogde traanvorming*
<i>Hart- aandoeningen</i>			Angina pectoris; hartkloppingen*		Instabiele angina pectoris	
<i>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>			Astma*; dyspneu*	Verergering van astma		
<i>Gastro- intestinale aandoeningen</i>			Misselijkheid Braken			
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>			Huiduitslag	Pruritus; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden		
<i>Skeletspierstel- sel- en bindweefsel- aandoeningen</i>			Myalgie*; Artralgie*			
<i>Algemene</i>			Pijn op de			

Systeem/or- gaanklasse	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)
aandoeningen en toedienings- plaatsstoor- nissen			borst*			

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

Zeer zelden zijn bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigd hoornvlies gevallen van verkalking van het hoornvlies gemeld bij het gebruik van fosfaat bevattende oogdruppels.

Pediatrische patiënten

In twee klinische kortetermijnonderzoeken (≤ 12 weken) met 93 (25 en 68) pediatrische patiënten was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen en werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld. De veiligheidsprofielen op de korte termijn waren ook vergelijkbaar bij de verschillende pediatrie subgroepen (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker bij de pediatrie populatie dan bij volwassenen werden opgemerkt, zijn: nasofaryngitis en pyrexie.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oculaire bijwerkingen bekend indien Vizilatan wordt overdoseerd.

Behandeling

Een intraveneuze infusie met 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en zweten.

Bij apen is latanoprost gegeven als intraveneuze infusie in dosissen tot 500 microgram/kg zonder belangrijke effecten op het cardiovasculaire systeem.

Intraveneuze toediening van latanoprost bij apen is in verband gebracht met voorbijgaande bronchoconstrictie. Echter, bij patiënten met matige bronchiale astma werd bij een lokale toediening in de ogen van zeven maal de klinische dosis van Vizilatan geen bronchoconstrictie geïnduceerd door latanoprost.

Indien overdosering met Vizilatan optreedt, dient de behandeling symptomatisch te zijn

Als Vizilatan per ongeluk is ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: een fles bevat 125 microgram latanoprost. Meer dan 90% wordt gemetaboliseerd gedurende de eerste passage door de lever.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologische middelen, antiglaucommiddelen en miotica, prostaglandine-analogen, ATC-code: S01EE01.

Werkingsmechanisme

De werkzame stof latanoprost, een prostaglandine F-2-alfa-analoog, is een selectieve prostanoid-FP receptoragonist die de IOD verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen.

De reductie van de IOD bij mensen begint drie tot vier uur na toediening en het maximale effect wordt bereikt na acht tot twaalf uur. De verlaging van de druk blijft gedurende ten minste 24 uur bestaan.

Studies bij dieren en mensen geven aan dat het belangrijkste werkingsmechanisme een toegenomen uveosclerale afvoer is, hoewel bij mensen ook enige toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de uitstroomweerstand) is gerapporteerd.

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste studies hebben aangetoond dat latanoprost effectief is als monotherapie. Voorts is klinisch onderzoek naar combinatiegebruik uitgevoerd. Dit omvat studies die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie met beta-adrenerge antagonisten (timolol). Kortetermijnstudies (1 of 2 weken) suggereren dat latanoprost een additief effect heeft bij gebruik in combinatie met adrenerge agonisten (dipivalylepinefrine), orale carboanhydraseremmers (acetazolamide) en in ieder geval een gedeeltelijk additief effect met cholinerge agonisten (pilocarpine).

Klinische studies hebben aangetoond dat latanoprost geen significant effect op de productie van kamerwater heeft. Latanoprost blijkt geen effect te hebben op de bloed-hersenbarrière.

Latanoprost heeft geen of een verwaarloosbaar effect op de intraoculaire bloedsomloop bij gebruik in een klinische dosis en zoals onderzocht bij apen. Desalniettemin kan, tijdens lokale behandeling, milde tot matige conjunctivale of episclerale hyperemie optreden.

Chronische latanoprostbehandeling van de ogen van apen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan beïnvloedde de retinale bloedvaten niet zoals werd vastgesteld met behulp van fluoresceïne angiografie.

Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofakische humane ogen.

Latanoprost heeft, naar is gebleken, in klinische doses geen significante farmacologische effecten op het cardiovasculaire of respiratoire systeem.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van latanoprost bij pediatrische patiënten ≤ 18 jaar oud werd aangetoond in een dubbelblind klinisch onderzoek van 12 weken waarin latanoprost werd vergeleken met timolol bij 107 patiënten bij wie de diagnose oculaire hypertensie en juveniel glaucoom is gesteld. Pasgeborenen moesten na een zwangerschapsduur van ten minste 36 weken geboren zijn. Patiënten kregen ofwel latanoprost 50 microgram/ml eenmaal daags ofwel timolol 0,5% (of optioneel 0,25% voor patiënten jonger dan 3 jaar oud) tweemaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verlaging van de IOD ten opzichte van de uitgangswaarde in week 12 van het onderzoek. De gemiddelde IOD-verlagingen waren vergelijkbaar in de latanoprost- en timololgroep. In alle onderzochte leeftijdsgroepen (0 tot < 3 jaar, 3 tot < 12 jaar en 12 tot 18 jaar oud) was de gemiddelde IOD-verlaging in week 12 in de latanoprostgroep vergelijkbaar met die in de timololgroep. De werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep 0 tot < 3 jaar waren niettemin gebaseerd op slechts 13 patiënten voor latanoprost en er werd geen relevante werkzaamheid aangetoond bij de 4 patiënten die de leeftijdsgroep 0 tot < 1 jaar oud in de klinische pediatrische studie vertegenwoordigden. Er zijn

geen gegevens beschikbaar over te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken).

IOD-verlagingen bij patiënten in de PCG subgroep waren vergelijkbaar in de latanoprost- en de timololgroep. De niet-PCG subgroep (d.w.z. juveniel openkamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) gaf vergelijkbare resultaten als de PCG subgroep.

Het effect op de IOD werd gezien na de eerste week van de behandeling en hield aan tijdens de gehele onderzoeksperiode van 12 weken, net als bij volwassenen.

Tabel: IOD-verlaging (mmHg) in week 12 per actieve behandelgroep en per initiële diagnose				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Gemiddelde uitgangswaarde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Verandering in week 12 t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde† (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-waarde vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Niet-PCG N=25	PCG N=26	Niet-PCG N=28
Gemiddelde uitgangswaarde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Verandering in week 12 t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde† (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-waarde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standaardfout (standard error).

†Gecorrigeerde schatting gebaseerd op een covariantie-analysemodel (ANCOVA).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Latanoprost (moleculair gewicht 432,58) is een isopropylester prodrug die op zich inactief is, maar die biologisch actief wordt na hydrolyse tot latanoprostzuur.

De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle werkzame stof dat het kamerwater binnenkomt wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

Studies bij mensen geven aan dat de piekconcentratie in het kamerwater na lokale toediening na ongeveer twee uur wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden. Slechts minieme hoeveelheden geneesmiddel bereiken het achterste segment.

Het distributievolume bij mensen na intraveneuze toediening van latanoprost 50 µg/ml oogdruppelproduct geconserveerd met benzalkoniumchloride is $0,16 \pm 0,02$ l/kg, en 0,36 l/kg na oculaire toediening.

Biotransformatie en eliminatie

Er vindt nagenoeg geen metabolisatie van latanoprostzuur in het oog plaats. De metabolisatie vindt met name in de lever plaats. De halfwaardetijd in plasma bij mensen is 17 minuten. De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranormetabolieten hebben geen of slechts een zwakke biologische activiteit in dierproeven en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Een farmacokinetisch open-labelonderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrische patiënten (van geboorte tot < 18 jaar oud) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 50 microgram/ml dagelijks één druppel in elk oog gedurende minimaal 2 weken. De systemische blootstelling aan latanoprostzuur was ongeveer twee keer hoger bij kinderen van 3 tot < 12 jaar oud en zes keer hoger bij kinderen < 3 jaar oud in vergelijking met volwassenen, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen werd behouden (zie rubriek 4.9 Overdosering). De mediane tijd tot piek plasmaconcentratie was 5 minuten na toediening in alle leeftijdsgroepen. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar bij pediatrische en

volwassen patiënten en leidde niet tot accumulatie van latanoprostzuur in de systemische circulatie onder steady state-omstandigheden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als de systemische toxiciteit van latanoprost is onderzocht in diverse diersoorten. In het algemeen wordt latanoprost goed verdragen met een veiligheidsmarge tussen klinische oculaire dosis en systemische toxiciteit van ten minste een factor 1000. Hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend aan onverdoofde apen bleken de ademhalingsnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven is gebleken dat latanoprost geen sensitiserende eigenschappen heeft.

In het oog zijn geen toxische effecten waargenomen met doseringen tot 100 microgram/oog/dag bij konijnen of apen (de klinische dosering is circa 1,5 microgram/oog/dag). Echter, bij apen bleek latanoprost een versterkte pigmentatie van de iris te veroorzaken.

Het mechanisme van de versterkte pigmentatie lijkt stimulering van de melanineproductie in melanocyten in de iris te zijn zonder dat proliferatieve veranderingen worden waargenomen. De verandering in de kleur van de iris kan permanent zijn.

In studies naar de chronische oculaire toxiciteit bleek toediening van latanoprost in een dosering van 6 microgram/oog/dag een toename van de fissuur van de oogleden te induceren. Dit effect is reversibel en vindt plaats bij doses boven het klinische doseringsniveau. Dit effect is niet waargenomen bij mensen.

Latanoprost gaf negatieve resultaten in omkeermutatietesten bij bacteriën, de genmutatie-test in muizenlymfoom en de muizenmicronucleustest. Chromosoomafwijkingen werden *in vitro* met humane lymfocyten waargenomen. Soortgelijke effecten werden gezien met prostaglandine F-2-alfa, een natuurlijk voorkomend prostaglandine, hetgeen erop duidt dat dit een klasse-effect is.

Additionele mutageniciteitsstudies op *in vitro/in vivo* ongeplande DNA-synthese bij ratten waren negatief en geven aan dat latanoprost geen mutagene toxiciteit heeft. Carcinogeniteitsstudies in muizen en ratten waren negatief.

Latanoprost gaf in dierproeven geen effect te zien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. In de embryotoxiciteitsstudie bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze doses (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Echter, latanoprost had een embryoletaal effect bij konijnen bij doses van 5 microgram/kg/dag en hoger.

Een dosis van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 maal de klinische dosis) veroorzaakte significante embryofoetale toxiciteit gekarakteriseerd door een verhoogde incidentie van late resorptie en abortus en een afgenomen foetaal gewicht.

Er werd geen teratogeen potentieel vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macrogolglycerolhydroxystearaat 40
Natriumchloride
Dinatriumedetaat
Natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat
Watervrij dinatriumfosfaat
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor pH-stelling)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro studies hebben aangetoond dat precipitatie plaatsvindt wanneer thiomersal-bevattende oogdruppels worden gemengd met latanoprost. Als dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

4 weken na eerste opening. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flesjes: bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

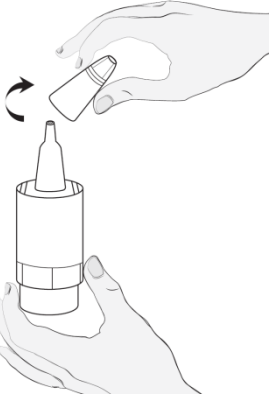
Vizilatan is een 2,5 ml heldere, kleurloze, waterige oplossing, overeenkomend met ongeveer 80 druppels oplossing en wordt gepresenteerd in een 5 ml witte multidosiscontainer (HDPE) met pomp (PP, HDPE, LDPE) en oranje drukcilinder en dop (HDPE) in een kartonnen doos.

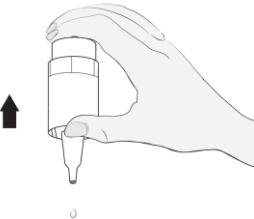
Verpakkingsgrootten: 1, 3 of 4 flessen van 2,5 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruiksaanwijzing

 1a  1b	– Pak het flesje (figuur 1a) uit de kartonnen doos en schrijf de datum van opening op zowel de kartonnen doos als het flesje in de daarvoor bestemde ruimte. – Pak het flesje en een spiegel. – Was uw handen. – Verwijder de dop (figuur 1b).
---	--

 2	– Houd het flesje ondersteboven met de duim op de schouder van de fles en de andere vingers op de bodem van het flesje. Voor het eerste gebruik dient u de fles 15 keer herhaaldelijk te pompen (figuur 2). Een mogelijk witachtige kleur van de druppels is normaal.
 3	– Kantel uw hoofd of het hoofd van uw kind naar achteren. Trek het ooglid naar beneden met een schone vinger totdat er een 'zakje' ontstaat tussen het ooglid en het oog. De druppel komt hier in (figuur 3). – Breng de opening van het flesje dichtbij het oog. Gebruik de spiegel als dit helpt.
 4	– Raak het oog of ooglid, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan met de druppelaar. Dit kan de druppels infecteren. – Druk zachtjes op de bodem van het flesje zodat er één druppel van het geneesmiddel per keer uit komt (figuur 4). – Probeer opnieuw als een druppel het oog mist
 5	– Druk na gebruik van het geneesmiddel 1 minuut lang met een vinger in de hoek van het oog, naast de neus (figuur 5). Dit helpt om het verspreiden van het geneesmiddel naar de rest van het lichaam te voorkomen.
	– Als u druppels in beide ogen gebruikt, herhaal dezelfde stappen voor het andere oog. – Sluit de dop van het flesje onmiddellijk na gebruik goed af. – Gebruik slechts één fles per keer. Open de dop niet voordat u het flesje moet gebruiken. – U moet het flesje 4 weken nadat u het voor het eerst hebt geopend weggooien om infecties te voorkomen. Gebruik een nieuw flesje.

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

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

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
 3013 Lake Drive
 Citywest Business Campus
 Dublin 24, D24PPT3
 Ierland

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

RVG 121126

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 18 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 7 december 2023.