

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vizilaticom 50 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost en 5 mg timolol (overeenkomend met 6,8 mg timololmaleaat).

1 druppel oplossing bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost en 0,15 mg timolol (overeenkomend met 0,204 mg timololmaleaat).

#### Hulpstoffen met bekend effect:

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

1 ml oplossing bevat 6,43 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: 290 mOsm/kg  $\pm$  10 %

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Vizilaticom is geïndiceerd bij volwassenen (inclusief ouderen) voor de reductie van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-kamerhoek glaucoom en oculaire hypertensie die onvoldoende reageren op lokale  $\beta$ -blokkers of prostaglandine-analogen.

#### 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).

Als een dosis is overgeslagen moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gebruikelijk. Er mag niet meer dan één druppel per dag in het (de) aangedane oog (ogen) worden toegediend.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Vizilaticom bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

##### Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

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

In het geval er meerdere oogdruppels worden gebruikt, moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden geïnstilleerd.

Wanneer nasolacrimale occlusie toegepast wordt, of wanneer de oogleden gedurende 2 minuten gesloten worden, wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen en een verhoogde lokale activiteit.

Vizilaticom oogdruppels, oplossing is een steriele oplossing die geen bewaarmiddel bevat.

### **4.3 Contra-indicaties**

Vizilaticom is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale, of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sick sinus-syndroom, sino-atriaal blok, tweede of derdegraads AV-blok die niet onder controle is met een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Systemische effecten

Evenals andere lokaal toegediende oogheelkundige stoffen, wordt Vizilaticom systemisch opgenomen. Ten gevolge van het  $\beta$ -adrenerge bestanddeel timolol kunnen hetzelfde soort cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden die zijn waargenomen bij systemische  $\beta$ -adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

#### Hartaandoeningen

Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie moet de behandeling met  $\beta$ -blokkers nauwkeurig worden beoordeeld en moet de behandeling met andere werkzame bestanddelen worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen dienen onder observatie te staan voor tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en voor bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd dienen  $\beta$ -blokkers alleen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met eerstegraads hartblok.

Cardiale reacties en, in zeldzame gevallen, dood geassocieerd met hartfalen, werden gemeld na toediening van timolol.

#### Bloedvataandoeningen

Patiënten met ernstige verstoring/stoornissen van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

#### Ademhalingsstelselaandoeningen

Reacties van de luchtwegen, met inbegrip van dood door bronchospasmen bij patiënten met astma zijn waargenomen na toediening van bepaalde oogheelkundige  $\beta$ -blokkers. Vizilaticom dient met

voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

#### Hypoglykemie/diabetes

$\beta$ -blokkers dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die gevoelig zijn voor spontane hypoglykemie of bij patiënten met instabiele diabetes, aangezien  $\beta$ -blokkers de verschijnselen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

$\beta$ -blokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyroïdie maskeren.

#### Aandoeningen van het hoornvlies

Oogheelkundige  $\beta$ -blokkers kunnen tot droge ogen leiden. Patiënten met een aandoening van het hoornvlies dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

#### Andere $\beta$ -blokkers

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische  $\beta$ -blokkade, kunnen versterkt zijn wanneer timolol toegediend wordt aan patiënten die al behandeld worden met een systemische  $\beta$ -blokker. De respons van deze patiënten dient nauwlettend in de gaten gehouden te worden. Het gebruik van twee lokale  $\beta$ -adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Anafylactische reacties

Tijdens de therapie met  $\beta$ -blokkers kunnen patiënten met een atopie in de voorgeschiedenis of met een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reacties op een verscheidenheid aan allergenen, sterker reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en ongevoelig zijn voor de gebruikelijke doses adrenaline die gebruikt worden om anafylactische reacties te behandelen.

#### Loslating van de choroïdea

Het loslaten van het vaatvlies na filtratieprocedures is waargenomen bij de toediening van een therapie (bijv. timolol, acetazolamide) voor de onderdrukking van kamerwater.

#### Anesthesie tijdens chirurgische ingrepen

$\beta$ -blokkerende oogheelkundige preparaten kunnen de effecten van een systemische  $\beta$ -agonist, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist dient ervan op de hoogte te worden gebracht wanneer de patiënt timolol krijgt.

#### Gelijktijdige behandelingen

Timolol kan interacties geven met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Andere prostaglandine-analogen

Gelijktijdig gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Veranderingen in irispigmentatie

Latanoprost kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Evenals bij latanoprost oogdruppels, is bij 16-20% van alle patiënten, die gedurende een jaar met Vizilaticom zijn behandeld, een verhoogde irispigmentatie waargenomen (op basis van foto's). Dit effect is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, dus groenbruin, geelbruin of blauw/grijs-bruin en is het gevolg van een verhoogde melanine-inhoud in de stromale melanocyten van de iris. Typisch 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. Bij patiënten met homogene blauwe, grijze, groene of bruine ogen is de verandering gedurende twee jaar behandeling met latanoprost in klinische studies slechts zelden waargenomen.

De verandering van de kleur van de iris treedt geleidelijk op en kan gedurende enkele maanden tot jaren onopgemerkt blijven, en wordt niet in verband gebracht met symptomen of pathologische veranderingen.

Een verdere toename van de bruine irisverkleuring is niet waargenomen na het stopzetten van de behandeling, maar de bereikte kleurverandering kan blijvend zijn.

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 is niet waargenomen, maar patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd en, afhankelijk van de klinische omstandigheden kan, wanneer een versterkte irispigmentatie optreedt, de behandeling worden gestopt.

Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van een verandering van de kleur van het oog. Enkelzijdige behandeling kan resulteren in permanente heterochromie.

#### Veranderingen in het ooglid en de wimper

Verdonkering van de huid van de oogleden, die reversibel kan zijn, is gemeld bij gebruik van latanoprost.

Latanoprost kan de wimpers en het donshaar in het behandelde oog geleidelijk veranderen; deze veranderingen omvatten een toegenomen lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers of haren, en groei van wimpers in een verkeerde richting. Veranderingen in de wimpers zijn reversibel bij stopzetting van de behandeling.

#### Glaucoom

Er is geen aantoonbare ervaring met latanoprost bij inflammatoire, neovasculaire of chronische nauwe-kamerhoek glaucoom, open-kamerhoek glaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen aantoonbare ervaring bij acute aanvallen van nauwe-kamerhoek glaucoom. Er wordt daarom aangeraden Vizilaticom met voorzichtigheid te gebruiken bij deze aandoeningen totdat meer ervaring is verkregen.

#### Herpetische keratitis

Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in het geval van actieve herpes simplex gerelateerde keratitis en bij patiënten met een geschiedenis van terugkerende herpetische keratitis die specifiek geassocieerd is met prostaglandine analogen.

#### Macula-oedeem

Macula-oedeem, inclusief cystoïd macula-oedeem, is tijdens de behandeling met latanoprost waargenomen. Deze waarnemingen zijn voornamelijk gedaan bij afake of pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem. Vizilaticom dient met voorzichtigheid bij deze patiënten te worden toegepast.

#### Bewaarmiddelen

Vizilaticom bevat macrogolglycerolhydroxystearaat 40, wat huidreacties kan veroorzaken. Dit geneesmiddel bevat 0,18 mg fosfaten per druppel, overeenkomend met 6,43 mg/ml (zie rubriek 4.8).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractiestudies met latanoprost/timolol uitgevoerd.

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

Er zijn additieve effecten mogelijk die kunnen resulteren in hypotensie en/of duidelijke bradycardie wanneer oogheelkundige  $\beta$ -blokkeroplossing gelijktijdig wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine.

Versterkte systemische  $\beta$ -blokkade (bijv. lagere hartslag, depressie) zijn gemeld tijdens een combinatiebehandeling van CYP2D6-remmers (bijv. quinidine, fluoxetine, paroxetine) met timolol.

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische  $\beta$ -blokkade kunnen worden versterkt als latanoprost/timolol aan patiënten wordt gegeven die al een orale  $\beta$ -adrenerge blokker krijgen; het gebruik van twee of meer lokale  $\beta$ -adrenerge blokkers wordt daarom niet aanbevolen.

Mydriasis, als gevolg van het gelijktijdige gebruik van oogheelkundige  $\beta$ -blokkers en adrenaline (epinefrine) is af en toe gemeld.

Een hypertensieve reactie na abrupt stoppen met clonidine kan worden versterkt bij gebruik van  $\beta$ -blokkers.

$\beta$ -blokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken.  $\beta$ -blokkers kunnen de verschijnselen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Latanoprost*

Er zijn geen adequate gegevens bekend over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben schadelijkheid voor de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij mensen is niet bekend.

###### *Timolol*

Er bestaan geen adequate gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Uit epidemiologische onderzoeken zijn geen misvormingen gebleken, maar ze tonen wel een risico aan op groeiachterstand in de baarmoeder wanneer  $\beta$ -blokkers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademhalingsnood en hypoglykemie) waargenomen bij pasgeborenen wanneer  $\beta$ -blokkers tot aan de bevalling werden toegediend. Als Vizilaticom tot aan de bevalling wordt toegediend, dient de pasgeborene de eerste levensdagen nauwlettend te worden gecontroleerd.

Vandaar dat Vizilaticom niet dient te worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

$\beta$ -blokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om klinische symptomen van  $\beta$ -blokkade op te wekken bij de zuigeling. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische opname.

Latanoprost en zijn metaboliëten kunnen in de moedermelk overgaan.

Daarom dient Vizilaticom niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

In dierstudies is voor noch latanoprost noch timolol enig effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

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

Vizilaticom 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 zien. Patiënten dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen, totdat dit over is.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meeste bijwerkingen van latanoprost houden verband met het oculaire systeem. Uit gegevens van de extensiefase van de belangrijkste latanoprost/timolol onderzoeken is gebleken dat 16-20% van de patiënten een toegenomen irispigmentatie ontwikkelde, die blijvend kan zijn. 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. Van timolol zijn de ernstigste bijwerkingen systemisch van aard, met inbegrip van bradycardie, aritmieën, congestief hartfalen, bronchospasme en allergische reacties.

Zoals andere lokale oogheelkundige middelen, wordt timolol in de systemische bloedsomloop opgenomen. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals deze die worden waargenomen bij systemische  $\beta$ -blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na lokale oogheelkundige toediening is lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten bijwerkingen die binnen de klasse van oogheelkundige  $\beta$ -blokkers worden waargenomen.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen uit klinisch onderzoek met latanoprost/timolol zijn hieronder opgesomd.

Bijwerkingen worden naar frequentie als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen gezien in studies met latanoprost/timolol**

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Iris hyperpigmentatie	Oogpijn, oogirritatie (inclusief steken, branden, jeuken, gevoel van vreemd lichaam)	Hoornvliesandoeningen, conjunctivitis, blefaritis, hyperemie van het oog, wazig zien, verhoogde tranenvloed
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag, pruritus

Daarnaast zijn in zowel klinische studies, spontane meldingen als in de beschikbare literatuur bijwerkingen gerapporteerd die specifiek zijn voor het gebruik van de individuele componenten van Vizilaticom.

Voor latanoprost zijn dit:

## Bijwerkingentabel 2: Latanoprost

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Herpetische keratitis
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid
Oogaandoeningen	Veranderingen in de wimpers en het vellushaar (toegenomen lengte, dikte, pigmentatie, en aantal wimperharen), keratitis punctata, periorbitaal oedeem, iritis, uveïtis, macula-oedeem inclusief cystoïd macula-oedeem, droge ogen, keratitis, oedeem van het hoornvlies, erosie van het hoornvlies, trichiase, iriscyste, fotofobie, periorbitale en ooglidwijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet, ooglidoedeem, gelokaliseerde huidreactie op de oogleden, pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva+, verdonkering van de huid van de oogleden
Hartaandoeningen	Angina, onstabiele angina, hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Astma, astma verergering, dyspneu
Maagdarmselselaandoeningen	Misselijkheid (soms); braken (soms)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst

+Kan potentieel verband houden met het bewaarmiddel benzalkoniumchloride in latanoprost oogdruppels, oplossing

Voor timolol zijn dit:

## Bijwerkingentabel 3: Timololmaleaat (oculaire toediening)

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties, inclusief anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde huiduitslag, pruritus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Geheugenverlies, slapeloosheid, depressie, nachtmerries, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, duizeligheid, toename van tekenen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie, hoofdpijn, syncope
Oogaandoeningen	Loslating van de choroïdea na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4), erosie van het hoornvlies, keratitis, diplopie, verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, tekenen en symptomen van oogirritatie (bijvoorbeeld een brandend, stekend, jeukend, tranend gevoel en roodheid), droge ogen, ptose, blefaritis, wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus
Hartaandoeningen	Hartstilstand, hartfalen, atrioventriculair blok, congestief hartfalen, pijn op de borst, aritmie, bradycardie, oedeem, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Koude handen en voeten, hypotensie, fenomeen van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme (vooral bij patiënten met bestaande bronchospastische ziekte), hoest, dyspneu
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, droge mond, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, psoriasiforme huiduitslag, verergering van psoriasis, alopecie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie, verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens bekend van overdosering met Vizilaticom bij mensen.

#### Symptomen

De symptomen van een systemische overdosis met timolol zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen en hartstilstand.

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oculaire of systemische bijwerkingen bekend indien latanoprost wordt overgedoseerd.

#### Behandeling

Als symptomen van overdosis zich voordoen, dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen getroffen te worden.

Indien per ongeluk ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn:

Studies hebben aangetoond dat timolol niet goed dialyseerbaar is. Maagspoeling indien nodig. Latanoprost ondergaat een uitgebreid first-pass effect in de lever. Intraveneuze infusie van 3



microgram/kg bij gezonde vrijwilligers gaf geen symptomen maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en transpireren. Deze bijwerkingen waren mild tot matig ernstig en verdwenen zonder behandeling binnen vier uur na beëindiging van de infusie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oogheekundige  $\beta$ -blokkers - timolol, combinaties  
ATC-code: S01ED51

#### Werkingsmechanisme

Vizilaticom bestaat uit twee werkzame bestanddelen: latanoprost en timololmaleaat. Deze twee componenten verminderen een verhoogde intraoculaire druk (IOD) door verschillende werkingsmechanismen en het gecombineerde effect resulteert in een additionele verlaging van de IOD ten opzichte van de beide bestanddelen afzonderlijk.

Latanoprost, een prostaglandine  $F_{2\alpha}$ -analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist die de intraoculaire druk verlaagt door het bevorderen van de uitstroom van kamerwater. Het voornaamste werkingsmechanisme is een verhoogde uveosclerale uitstroom. Additioneel is er bij mensen enige toename van de uitstroomcapaciteit (door een vermindering van de trabeculaire weerstand) waargenomen. Latanoprost heeft geen significant effect op de productie van kamerwater, de bloedwater barrière of de intraoculaire bloedcirculatie. Met behulp van fluoresceïne angiografie is geen effect aangetoond op de retinale vaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan. Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

Timolol is een  $\beta_1$  en  $\beta_2$  (niet-selectieve) adrenerge receptorantagonist zonder significante intrinsieke sympaticomimetisch, direct myocardonderdrukkende of membraan stabiliserende activiteit. Timolol verlaagt de IOD door het onderdrukken van de productie van kamerwater in het ciliaire epitheel. Het precieze werkingsmechanisme is niet opgehelderd, maar remming van de toegenomen cyclische AMP-synthese, veroorzaakt door endogene  $\beta$ -adrenerge stimulatie is waarschijnlijk. Er is niet aangetoond dat timolol de permeabiliteit van de bloed-water barrière voor plasma-eiwitten significant beïnvloed. Bij konijnen had timolol geen effect op de regionale oculaire bloedcirculatie na chronische behandeling.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

In dose-finding studies gaf latanoprost/timolol oogdruppels een significant grotere daling van de gemiddelde dagelijkse IOD te zien in vergelijking met eenmaal daags latanoprost en timolol als monotherapie. In twee goed gecontroleerde, dubbelblinde, zes maanden durende studies is het IOD verlagende effect van latanoprost/timolol vergeleken met latanoprost en timolol monotherapie bij patiënten met een IOD van tenminste 25 mm Hg of hoger. Na een 2-4 weken durende run-in behandeling met timolol (gemiddelde IOD verlaging van 5 mm Hg na inclusie), zijn additionele verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD van 3,1, 2,0 en 0,6 mm Hg waargenomen na 6 maanden behandelen met respectievelijk latanoprost/timolol, latanoprost en timolol (tweemaal daags). Het IOD-verlagende effect van latanoprost/timolol bleef ook in de 6 maanden durende open-label voortzetting van deze studie gehandhaafd.

Bestaande gegevens wijzen erop dat om de intraoculaire druk te verlagen 's avonds doseren effectiever kan zijn dan 's ochtends doseren. Bij de afweging of een ochtend- of avonddosering dient

te worden aanbevolen, dient echter voldoende rekening te worden gehouden met de levensstijl van de patiënt en zijn vermoedelijke therapietrouw.

Men dient erop bedacht te zijn dat resultaten uit onderzoeken erop wijzen dat het gebruik van de gescheiden toediening van tweemaal daags timolol en eenmaal daags latanoprost nog steeds efficiënt kan zijn, wanneer de vaste combinatie onvoldoende werkzaam is.

Binnen een uur begint latanoprost/timolol te werken en het maximale effect wordt binnen zes tot acht uur bereikt. Een adequate intraoculaire drukverlaging is aangetoond tot 24 uur na dosering na meermalige toediening.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Latanoprost

#### *Absorptie*

Latanoprost is een isopropylester prodrug dat op zich inactief is, maar middels hydrolyse door esterases in de cornea tot het zuur van latanoprost, biologisch actief wordt. De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle geneesmiddel dat in het kamerwater komt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

#### *Distributie*

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater, bij benadering 15-30 ng/ml, ongeveer twee uur na lokale toediening van alleen latanoprost wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden.

Het zuur van latanoprost heeft een plasmaklaring van 0,40 l/h per kg en een klein verdelingsvolume van 0,16 l/kg, hetgeen resulteert in een korte plasmahalfwaardetijd van 17 minuten. Na lokale oculaire toediening is de systemische biologische beschikbaarheid van het zuur van latanoprost 45%. Het zuur van latanoprost is voor 87% aan plasma-eiwitten gebonden.

#### *Biotransformatie en eliminatie*

Er vindt nagenoeg geen afbraak van het zuur latanoprost in het oog plaats. Het metabolisme vindt met name in de lever plaats. 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.

### Timolol

#### *Absorptie en distributie*

De maximale concentratie timolol in het kamerwater wordt ongeveer een uur na lokale toediening van de oogdruppels bereikt. Een gedeelte van de dosis wordt systemisch geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie van 1 ng/ml wordt 10 tot 20 minuten na eenmaal daagse, lokale toediening van een oogdruppel in ieder oog bereikt (300 µg/dag).

#### *Biotransformatie*

De halfwaardetijd van timolol in plasma is ongeveer zes uur. Timolol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.

#### *Eliminatie*

The metabolieten worden samen met onveranderd timolol in de urine uitgescheiden.

### Latanoprost/timolol

#### *Farmacokinetische/farmacodynamische relatie*

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen latanoprost en timolol, hoewel er ongeveer een verdubbeling van de spiegel van het zuur van latanoprost in het kamerwater een tot vier uur na toediening van latanoprost/timolol te zien was in vergelijking met monotherapie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Zowel de oculaire als het systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen zijn goed vastgelegd. Er zijn bij konijnen die lokaal werden behandeld met de vaste combinatie of met gelijktijdig gebruik van latanoprost en timolol oogdruppels geen oculaire of systemische bijwerkingen waargenomen.

Farmacologische veiligheidsstudies, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies met elk van de bestanddelen hebben geen bijzondere gevaren voor de mens aan het licht gebracht. Latanoprost had geen effect op de wondheling in de cornea bij het konijn; timolol daarentegen remde dit proces bij konijnenogen en apenogen wanneer het vaker dan eenmaal daags werd toegediend.

Latanoprost had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij ratten en konijnen. Bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen na intraveneuze doses tot 250 µg/kg per dag. Echter, latanoprost had een embryofetale toxiciteit, gekarakteriseerd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en door een verminderd foetaal gewicht bij konijnen in intraveneuze doseringen van 5 µg/kg per dag (ongeveer 100 maal de klinische dosering) en hoger.

Timolol had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid van ratten en geen effect op de teratogene potentie bij muizen, ratten en konijnen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Macrogolglycerolhydroxystearaat 40  
Natriumchloride  
Dinatriumedetaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat  
Dinatriumfosfaat  
Zoutzuur of/en natriumhydroxide (voor pH aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

*In vitro* studies hebben aangetoond dat er een neerslag ontstaat wanneer thiomersal-bevattende oogdruppels gemengd worden met latanoprost. Wanneer dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig met Vizilaticom worden gebruikt, dienen de oogdruppels met een interval van tenminste vijf minuten te worden toegediend.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na eerste opening van de flacon: 4 weken. Er zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vizilaticom is verkrijgbaar als een heldere, kleurloze, waterige oplossing (2,5 ml) in een kartonnen doosje met daarin een witte multidosis flacon van 5 ml (HDPE) met pomp (PP, HDPE, LDPE), oranje drukcilinder en dop (HDPE).

Elk flesje bevat 2,5 ml Vizilaticom oogdruppels.

Vizilaticom is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 1, 3 of 4 flesjes met 2,5 ml oplossing. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten.

### **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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 124705

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2020

Datum van laatste verlenging: 4 maart 2025

### **10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 september 2024