

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaten	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien, Austria	Xalatan 0,005% Augentropfen	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
België	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgium	Xalatan	0,005%	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Bulgarije	Pfizer Enterprises SARL, Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, G. D. of Luxembourg	Xalatan	50 micrograms/ ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Tsjechische Republiek	Pfizer. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Prague 5, Czech Republic	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Denemarken	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Xalatan	50 microg/ ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Estland	Pfizer Enterprises SARL 51, Avenue J.F. Kennedy Rond-Point du Kirchberg	Xalatan	50 micrograms / ml	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml

Lidstaten	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud
	L-1855 Luxembourg					
Finland	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Xalatan	50 microg/ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Frankrijk	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin, Germany	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Duitsland	Pharmacia GmbH, Linkstraße 10 10785 Berlin, Germany	Latanoprost Pharmacia & Upjohn	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Griekenland	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Xalatan	50mcg/ ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Hongarije	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép., Hungary	Xalatan	0.05 mg/ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
IJsland	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Xalatan	50 microg/ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml

Lidstaten	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud
Ierland	Pharmacia Ireland Limited 9 Riverwalk National Digital Park Citywest Business Campus Dublin 24 Ireland	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Italië	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina - Italy	Xalatan	0,005	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Letland	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Litouwen	Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Luxemburg	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgium	Xalatan	0,005%	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml

Lidstaten	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud
	Psychiko, Athens, Greece					
Nederland	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Xalatan	50 microgram/ml	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Noorwegen	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Polen	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda., Lagoas Park, Edificio 10, 2740- 271 Porto Salvo, Portugal	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Roemenië	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Slowaakse Republiek	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road,	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml

Lidstaten	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Inhoud
	Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom					
Slovenië	Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luxembourg	Xalatan 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Spanje	Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spain	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Oculair gebruik	2,5 ml
Zweden	Pfizer AB Vetenskapsvagen 10, SE 191 90 Sollentuna Sweden	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml
Verenigd Koninkrijk	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Xalatan	0,005% w/v	Oogdruppels, oplossing	Topisch gebruik	2,5 ml

BIJLAGE II

**AANPASSINGEN OP DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE
BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

AANPASSINGEN DOOR TE VOEREN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VOOR XALATAN EN GEASSOCIEERDE NAMEN (zoals in Bijlage I).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

[...]

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

[...]

Pediatrische populatie

Xalatan oogdruppels 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).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[...]

Pediatrische populatie

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 PCG (primair congenitaal glaucoom) lijden, blijft chirurgie (bijv. trabeculotomie/goniotomie) de behandeling van eerste keus.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

[...]

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.8 Bijwerkingen

[...]

Pediatrische populatie

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 pediatrische subgroepen (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker bij de pediatrische populatie dan bij volwassenen werden opgemerkt, zijn: nasofaryngitis en pyrexie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

[...]

Pediatrische populatie

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 0,005% 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 intraoculaire druk (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 pediatrie 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 primaire congenitale/infantiele glaucoom (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)	
<i>p</i> -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)
<i>p</i> -waarde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standaardfout (*standard error*).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

[...]

Pediatrische populatie

Een farmacokinetisch open-labelonderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrie patiënten (van geboorte tot < 18 jaar oud) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 0,005%, 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). De mediane tijd tot piek plasmaconcentratie was 5 minuten na dosering 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.

BIJSLUITER

AANPASSINGEN DOOR TE VOEREN IN DE RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE BIJSLUITER VOOR XALATAN EN GEASSOCIEERDE NAMEN (zoals in Bijlage I)

De volgende vetgemarkeerde tekst dient te worden weergegeven in de desbetreffende rubrieken van de bijsluiters, indien relevant.

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts **of de arts die uw kind behandelt** of uw apotheker.

Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u **of uw kind** voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.

Krijgt u **of uw kind** veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u **of uw kind** een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts **of de arts die uw kind behandelt** of uw apotheker.

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

[...]

{Fantasiennaam} wordt ook gebruikt bij de behandeling van verhoogde oogdruk en glaucoom bij kinderen van alle leeftijden en baby's.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

{Fantasiennaam} kan worden gebruikt door volwassen mannen en vrouwen (waaronder ouderen) **en bij kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van {Fantasiennaam} bij te vroeg geboren zuigelingen (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken).**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts **of de arts die uw kind behandelt** of uw apotheker voordat u **{Fantasiennaam}** gebruikt **of voordat u het toedient aan uw kind** als u denkt dat een van de volgende zaken op u **of uw kind** van toepassing is:

- Als u **of uw kind** een oogoperatie heeft ondergaan of moet ondergaan (waaronder een staaroperatie);
- Als u **of uw kind** lijdt aan bepaalde oogklachten (zoals oogpijn, irritatie of ontsteking, wazig zien);
- Als u **of uw kind** aan droge ogen lijdt;
- Als u **of uw kind** een ernstige vorm van astma heeft of als uw astma niet goed wordt beheerst;
- Als u **of uw kind** contactlenzen draagt. U kunt **{Fantasiennaam}** dan nog wel gebruiken, maar u moet wel de aanwijzingen opvolgen voor dragers van contactlenzen in rubriek 3.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

{Fantasiennaam} kan de werking van andere geneesmiddelen belemmeren. Vertel uw arts, **de arts die uw kind behandelt** of uw apotheker als u **of uw kind** andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen (of oogdruppels) die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

[...]

Als u **of uw kind** contactlenzen draagt, moeten deze worden uitgedaan voordat u **{Fantasiennaam}** gebruikt. Na gebruik van **{Fantasiennaam}** moet u 15 minuten wachten voordat de contactlenzen weer worden ingedaan. Zie de aanwijzingen voor dragers van contactlenzen in rubriek 3.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts **of de arts die uw kind behandelt** u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts **of de arts die uw kind behandelt** of uw apotheker.

De gebruikelijke dosering voor volwassenen (ook ouderen) **en kinderen** is eenmaal daags één druppel in het aangedane oog (de aangedane ogen). Het beste tijdstip hiervoor is 's avonds. Gebruik {Fantasiennaam} niet meer dan eenmaal daags omdat de werkzaamheid van de behandeling afneemt als u de druppels vaker gebruikt.

Gebruik {Fantasiennaam} volgens instructies van uw arts **of de arts die uw kind behandelt** totdat deze zegt dat u kunt stoppen met de behandeling.

Dragers van contactlenzen

Als u **of uw kind** contactlenzen draagt, moeten deze worden uitgedaan voordat u {Fantasiennaam} gebruikt. Na gebruik van {Fantasiennaam} moet u 15 minuten wachten voordat de contactlenzen weer worden ingedaan.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u te veel druppels in het oog doet, kan dit tot enige lichte irritatie in het oog leiden. Ook kunnen de ogen tranen en rood worden. Meestal gaat dit vanzelf over, maar als u zich zorgen maakt, kunt u uw arts **of de arts die uw kind behandelt** om advies vragen.

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u **of uw kind** {Fantasiennaam} per ongeluk heeft doorgeslikt.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Praat met uw arts **of de arts die uw kind behandelt** als u wilt stoppen met het gebruik van {Fantasiennaam}.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Bijwerkingen die vaker bij kinderen dan bij volwassenen werden gezien zijn lopende, jeukende neus en koorts.

BIJLAGE III

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, waar van toepassing gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat de houders van een vergunning voor het in de handel brengen voldoen aan de volgende voorwaarden:

- In de volgende bijgewerkte versie van de gedetailleerde beschrijving van het systeem voor geneesmiddelenbewaking zal de vergunninghouder:
 - duidelijk maken of verzekeren dat de bijwerkingen binnen de juridische termijn aan de nationale bevoegde instanties worden overgelegd;
 - informatie bijvoegen met betrekking tot de absolute frequentie van of het maximale tijdsbestek tussen audits voor het geneesmiddelenbewakingssysteem voor geneesmiddelveiligheid en – toezicht.

De eerstvolgende bijgewerkte versie van de gedetailleerde beschrijving van het systeem voor geneesmiddelenbewaking moet worden ingediend samen met het halfjaarlijkse periodieke veiligheidsverslag (PSUR), dat na het besluit van de Europese Commissie wordt verwacht.

- De eerstvolgende bijgewerkte versie van het risicobeheerplan dient alle relevante bijgevoegde documenten en wijzigingen te omvatten, waarmee het volgende duidelijk gemaakt wordt:
 - risico op geneesmiddelinteracties bij pediatrische patiënten als belangrijke ontbrekende informatie;
 - evaluatie van cystoïd macula-oedeem met behulp van de rapportagepagina voor ongewenste voorvallen tijdens het onderzoek in het casusformulier (case report form, CRF). De definitieve versie van het CRF wordt bij het onderzoeksprotocol A6111143 gevoegd;
 - de discussie van de vergunninghouder over de vraag of de OCT-techniek (optische-coherentietomografie) kan worden aanbevolen in bijlage 1, “aanbevolen beoordelingsmethoden”, van het protocol;
 - in de veiligheidsonderzoeken na toelating (‘post-authorisation safety studies’, PAS-onderzoeken) dienen de gevallen van macula-oedeem bij afakie- en pseudo-afakiepatiënten te worden vergeleken;
 - er dient een schatting van de bij de PAS-onderzoeken verwachte gemiddelde blootstelling aan latanoprost te worden ingediend;
 - de indieningstermijnen voor het volledige onderzoeksprotocol A6111144;
 - herziene overzichtstabel van het EU-risicobeheerplan, waarin de PAS-onderzoeken als aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten worden weergegeven en de geneesmiddelinteracties als ontbrekende informatie.

De eerstvolgende bijgewerkte versie moet worden ingediend samen met het halfjaarlijkse PSUR, dat na het besluit van de Europese Commissie wordt verwacht.

- Indiening van een halfjaarlijks PSUR tijdens de eerste twee jaar na het besluit van de Europese Commissie en daarna jaarlijks.
- De PSUR's dienen een afzonderlijke beoordeling te omvatten van geneesmiddelinteracties bij de pediatrische populatie alsmede van de actuele en voor de follow-up verdwenen aantallen in de PAS-onderzoeken.