

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost Mylan 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oogdruppel oplossing bevat 50 microgram latanoprost.
Elke druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstof met bekend effect: elke ml oogdruppel bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride en 6,34 mg fosfaat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

De oplossing is een nagenoeg heldere, kleurloze vloeistof.

pH 6,4-7,0.

Osmolaliteit 240-290 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van verhoogde intraoculaire druk bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie.

Verlaging van verhoogde intraoculaire druk bij pediatrische patiënten met verhoogde intraoculaire druk en glaucoom bij pediatrische patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen behandeling is eenmaal daags één oogdruppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt als Latanoprost Mylan 's avonds wordt toegediend.

Latanoprost Mylan mag 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 volgens het normale doseringsschema.

Zoals bij alle oogdruppels wordt, om eventuele systemische absorptie te verminderen, aanbevolen de traanbuis gedurende een minuut dicht te drukken ter hoogte van de mediale canthus (punctum oclusie). Dit dient meteen na instillatie van elke druppel te gebeuren.

Contactlenzen dienen vóór instillatie van de oogdruppels te worden verwijderd en kunnen na 15 minuten weer worden ingebracht.

Als er meerdere plaatselijk werkende oftalmische geneesmiddelen worden gebruikt moeten deze ten minste vijf minuten na elkaar worden toegediend.

Pediatrische patiënten:

Latanoprost Mylan kan bij pediatrische patiënten in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature baby's (gestatieleeftijd van minder dan 36 weken). Gegevens voor de leeftijdsgroep < 1 jaar (4 patiënten) zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzalkoniumchloride of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Veranderingen van oogkleur/irispigmentatie tijdens de behandeling

Latanoprost Mylan kan de oogkleur geleidelijk veranderen doordat het de hoeveelheid pigment in de iris verhoogt. Voordat met de behandeling wordt begonnen dienen patiënten te worden geïnformeerd over de kans dat er een blijvende verandering in de oogkleur optreedt. Unilaterale behandeling kan leiden tot permanente heterochromie.

Deze oogkleurverandering is voornamelijk waargenomen bij patiënten met een iris met een gemengde kleur, bv. blauwbruin, grijsbruin, geelbruin en groenbruin. In onderzoek met Latanoprost Mylan begon de verandering meestal binnen de eerste 8 maanden van de behandeling, zelden tijdens het tweede of derde jaar, en is niet waargenomen na het vierde jaar van de behandeling. De progressiesnelheid van de irispigmentatie neemt af met de tijd en is stabiel gedurende vijf jaar. Het effect van de toegenomen pigmentatie na vijf jaar is niet beoordeeld. In een open onderzoek van 5 jaar naar de veiligheid van latanoprost ontstond irispigmentatie bij 33% van de patiënten (zie rubriek 4.8). De kleurverandering van de iris is in de meeste gevallen gering en wordt vaak niet klinisch waargenomen. De incidentie bij patiënten met een iris van gemengde kleur varieerde van 7 tot 85%, met de hoogste incidentie bij geelbruine irissen. Bij patiënten met homogeen blauwe ogen is geen verandering waargenomen, en bij patiënten met homogeen grijze, groene of bruine ogen is de verandering slechts zelden waargenomen.

De kleurverandering is het gevolg van een verhoogde hoeveelheid melanine in de stromale melanocyten van de iris, en niet van een toegenomen aantal melanocyten. Bij aangedane ogen spreidt de bruine pigmentatie rond de pupil zich gewoonlijk concentrisch uit naar de periferie, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Na staken van de behandeling werd geen verdere toename van het bruine irispigment waargenomen. Het is in klinisch onderzoek tot op heden niet in verband gebracht met enig symptoom of pathologische veranderingen.

Door de behandeling werden de naevi of vlekjes van de iris niet beïnvloed. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is in klinisch onderzoek niet waargenomen. Op basis van 5 jaar klinische ervaring is niet aangetoond dat toegenomen irispigmentatie negatieve klinische gevolgen heeft, en de behandeling met Latanoprost Mylan kan worden voortgezet als irispigmentatie ontstaat. De patiënten dienen echter regelmatig gecontroleerd te worden, en als de klinische situatie dit vereist kan de behandeling met Latanoprost Mylan worden gestaakt.

Aandoeningen waarbij sprake is van beperkte ervaring met het gebruik van latanoprost

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch nauwe-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom bij patiënten met pseudofakie en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom, inflammatoire oogaandoeningen of congenitaal glaucoom. Latanoprost heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring

met acute aanvallen van nauwe-kamerhoekglaucoom. Daarom wordt aanbevolen Latanoprost Mylan in deze omstandigheden met voorzichtigheid te gebruiken totdat er meer ervaring is verkregen.

Cataractoperaties

Er zijn beperkte onderzoeksgegevens over het gebruik van latanoprost tijdens de perioperatieve periode van cataractoperaties. Bij deze patiënten dient Latanoprost Mylan met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Herpetische keratitis

Latanoprost Mylan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in gevallen van actieve herpes-simplex-keratitis en bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende herpetische keratitis specifiek in verband met prostaglandine-analogen.

Macula-oedeem

Er is melding gemaakt van macula-oedeem (zie rubriek 4.8), vooral bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem (zoals diabetische retinopathie en retinale veneuze occlusie). Latanoprost Mylan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem.

Iritis/uveïtis

Bij patiënten met een bekende gevoeligheid voor risicofactoren voor iritis/uveïtis kan Latanoprost Mylan met voorzichtigheid worden gebruikt.

Gebruik bij astmapatiënten

Er is beperkte ervaring met astmapatiënten, maar nadat het middel in de handel is gebracht zijn enkele gevallen van verergerde astma en/of dyspneu gemeld. Astmapatiënten dienen daarom met voorzichtigheid te worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan, zie ook rubriek 4.8.

Periorbitale huidverkleuring

Er is periorbitale huidverkleuring waargenomen, in de meeste gevallen bij Japanse patiënten. De ervaring tot nu toe toont aan dat periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen herstelde terwijl de behandeling met latanoprost werd voortgezet.

Effecten of oogwimpers en het vellushaar

Latanoprost Mylan kan de oogwimpers en het vellushaar van het behandelde oog en de omliggende gebieden geleidelijk veranderen; deze veranderingen omvatten een toename van de lengte, dikte, pigmentatie, het aantal oogwimpers of haren en ingegroeide wimpers. De veranderingen van de oogwimpers zijn reversibel na staken van de behandeling.

Pediatische patiënten

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

Bij kinderen van 0 tot < 3 jaar oud die voornamelijk lijden aan PCG (primair congenitaal glaucoom) blijft een operatie (bijv. trabeculectomie/goniotomie) de eerstelijnsbehandeling.

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

Benzalkoniumchloride

Dit middel bevat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveringsmiddel in oftalmische producten. Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het puntvormige keratopathie en/of toxische

ulceratieve keratopathie kan veroorzaken, evenals oogirritatie. Daarnaast is bekend dat het zachte contactlenzen verkleurt. Bij frequent of langdurig gebruik van Latanoprost Mylan bij patiënten met droge ogen, of in situaties waarin de cornea is beschadigd, is nauwkeurige controle vereist. Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen en dienen vóór instillatie van Latanoprost Mylan te worden verwijderd en kunnen na 15 minuten weer worden ingebracht (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen afdoende gegevens over geneesmiddeleninteractie beschikbaar.

Er is melding gemaakt van paradoxale verhogingen van de intraoculaire druk gemeld na gelijktijdige oftalmische toediening van twee prostaglandine-analogen. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandines, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Pediatische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Het middel heeft mogelijk schadelijke farmacologische effecten op het verloop van de zwangerschap, de ongeborene of de neonat. Daarom mag Latanoprost Mylan niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Latanoprost en zijn metaboliëten kunnen in de moedermelk overgaan, en daarom mag Latanoprost Mylan niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven, of dient het geven van borstvoeding 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

Zoals alle oogpreparaten kan instillatie van oogdruppels leiden tot tijdelijk wazig zien. Tot dit over is dienen patiënten niet te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het oculaire systeem. In een open onderzoek van 5 jaar naar de veiligheid van latanoprost ontstond irispigmentatie bij 33% van de patiënten (zie 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard en treden op na toediening.

b. Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Zeer zelden <1/10.000
Infecties en parasitaire aandoeningen				herpetische keratitis*§	
Zenuwstelsel-aandoeningen			hoofdpijn*; duizeligheid*		
Maagdarmstelselaandoeningen			Misselijkheid; braken		
Oog-aandoeningen	iris hyperpigmentatie; milde tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en vreemdlichaamgevoel); 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; pijn van het oog; fotofobie; conjunctivitis*	ooglidooedeem; droge ogen; keratitis*; wazig zien; maculaooedeem waaronder cystoïd maculaooedeem*; uveïtis*	iritis*; corneaooedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; donkere verkleuring van de huid van de oogleden; pseudo-pemfigoïd van oculaire conjunctiva*§	periorbitale en ooglidwijzigingen resulterend in een diepere ooglidplooi (sulcus)
Hartaandoeningen			angina pectoris; hartkloppingen*		angina pectoris instabiel
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			astma*; dyspneu*	verergering van astma	
Huid- en onderhuidaandoeningen			huiduitslag	pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			myalgie*; artralgie*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			pijn op de borst*		

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen
§Frequentie van bijwerking bepaald met behulp van “de regel van 3”

Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen informatie beschikbaar.

d. Pediatriche patiënten

In twee kortlopende klinische onderzoeken (≤ 12 weken) waaraan 93 (25 en 68) pediatriche patiënten meededen, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van volwassenen en werden er geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld. De veiligheidsprofielen op korte termijn in de verschillende pediatriche subgroepen waren ook vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker werden gezien bij pediatriche patiënten in vergelijking met volwassenen waren 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn na overdosering van latanoprost geen andere oculaire bijwerkingen bekend.

Als Latanoprost Mylan per ongeluk wordt ingenomen kan onderstaande informatie nuttig zijn: Een flesje bevat 125 microgram latanoprost. Meer dan 90% wordt gemetaboliseerd gedurende de eerste passage door de lever. Intraveneuze infusie van 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers leverde gemiddelde plasmaconcentraties op die 200 keer hoger waren dan tijdens klinische behandeling en veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegingen en transpireren. Apen kregen een intraveneuze infusie van latanoprost in doseringen tot 500 microgram/kg zonder belangrijke effecten op het cardiovasculaire systeem.

Intraveneuze toediening van latanoprost bij apen is in verband gebracht met voorbijgaande bronchoconstrictie. Bij patiënten met matige bronchiale astma veroorzaakte latanoprost echter geen bronchoconstrictie bij lokale toediening in de ogen bij een dosis die zeven maal zo hoog was als de klinische dosis latanoprost.

Bij overdosering van latanoprost dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucompreparaten en miotica, prostaglandine-analogen, ATC-code: S01EE01

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel Latanoprost Mylan, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analoog, is een selectieve prostanoid FP-receptorantagonist die de intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te vergroten. De verlaging van de intraoculaire druk bij de mens begint ongeveer drie tot vier uur na

toediening, en het maximale effect wordt na acht tot twaalf uur bereikt. De drukverlaging blijft ten minste 24 uur gehandhaafd.

Onderzoek bij dieren en mensen geeft aan dat het belangrijkste werkingsmechanisme een toegenomen uveosclerale afvoer is, hoewel bij de mens ook enige toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de uitstroomweerstand) is gemeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De belangrijkste onderzoeken hebben aangetoond dat latanoprost effectief is als monotherapie. Bovendien is er klinisch onderzoek gedaan waarin combinatiebehandelingen zijn onderzocht. Dit waren o.a. onderzoeken die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie met bèta-adrenerge antagonist (timolol). Kortdurend onderzoek (1 of 2 weken) geeft aan dat het effect van latanoprost additief is in combinatie met adrenerge agonisten (dipivalylepinefrine), orale carboanhydraseremmer (acetazolamide) en in ieder geval gedeeltelijk additief is met cholinerge agonisten (pilocarpine).

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat latanoprost geen significant effect heeft op de productie van kamerwater. latanoprost bleek geen effect te hebben op de bloed-kamerwaterbarrière.

In onderzoek bij apen heeft latanoprost bij klinische doseringen geen of een verwaarloosbaar effect op de intraoculaire bloedcirculatie. Bij lokale behandeling kan echter lichte tot matige conjunctivale of episclerale hyperemie ontstaan.

Chronische behandeling met latanoprost in de ogen van apen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan, had geen invloed op de retinale bloedvaten, zoals aangetoond door fluoresceïneangiografie.

Tijdens een kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen lekkage van fluoresceïne in het achterste segment van pseudofake ogen bij de mens.

In klinische doseringen bleek latanoprost geen significante farmacologische effecten te hebben op het cardiovasculaire of respiratoire systeem.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van latanoprost bij pediatrische patiënten ≤ 18 jaar oud werd aangetoond tijdens een dubbelblind klinisch onderzoek van 12 weken naar latanoprost in vergelijking met timolol bij 107 patiënten met de diagnose oculaire hypertensie en pediatrisch glaucoom.

Neonaten moesten een gestatieleeftijd van ten minste 36 weken hebben.

Patiënten kregen of latanoprost 0,005% eenmaal daags of timolol 0,5% (of optioneel 0,25% voor proefpersonen jonger dan 3 jaar oud) tweemaal daags.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verlaging van de intraoculaire druk (IOD) ten opzichte van baseline in week 12 van het onderzoek.

De gemiddelde IOD-verlagingen in de latanoprost- en timololgroep waren vergelijkbaar. In alle onderzochte leeftijdsgroepen (0 tot < 3 jaar, 3 tot < 12 jaar en 12 tot 18 jaar) was de gemiddelde IOD-verlaging in week 12 in de latanoprost-groep vergelijkbaar met die in de timolol-groep. Niettemin waren de werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep van 0 tot < 3 jaar gebaseerd op slechts 13 patiënten voor latanoprost en werd geen relevante werkzaamheid aangetoond voor de 4 patiënten die de leeftijdsgroep van 0 tot < 1 jaar vertegenwoordigden in het klinische pediatrische onderzoek. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor prematuren (gestatieleeftijd van minder dan 36 weken).

IOD-verlagingen van proefpersonen in de subgroep met primair congenitaal/infantiel glaucoom (PCG) waren vergelijkbaar in de latanoprost- en de timolol-groep. De subgroep met niet-PCG (bv. juveniel openkamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) toonde vergelijkbare resultaten als de subgroep met PCG.

Het effect op 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 1: IOD-verlaging (mmHg) in week 12 per actieve behandelgroep en diagnose op baseline

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Gemiddelde op baseline (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Verandering in week 12 ten opzichte van gemiddelde op baseline [†] (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 op baseline (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Verandering in week 12 ten opzichte van gemiddelde op baseline [†] (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.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost (molecuulgewicht 432,58) is een isopropylester pro-drug die op zich inactief is, maar biologisch actief wordt na hydrolyse tot het zuur van latanoprost.

Absorptie

De pro-drug wordt goed geabsorbeerd door de cornea, en al het geneesmiddel dat in het kamerwater terecht komt wordt tijdens de passage door de cornea gehydrolyseerd.

Onderzoek bij de mens geeft aan dat de maximale concentratie in het kamerwater ongeveer twee uur na lokale toediening wordt bereikt.

Distributie

Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost voornamelijk in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden gedistribueerd. Slechts zeer geringe hoeveelheden van het geneesmiddel bereiken het achterste segment.

Biotransformatie

Er is praktisch geen metabolisme van het zuur van latanoprost in het oog. Het belangrijkste metabolisme vindt plaats in de lever. De halfwaardetijd in het plasma is 17 minuten bij de mens.

Eliminatie

De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranor-metabolieten, hebben in dieronderzoek geen of slechts een zwakke biologische activiteit en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Een open-label farmacokinetisch onderzoek naar concentraties zuur van latanoprost in het plasma werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrische patiënten (van pasgeboren tot < 18 jaar) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 50 mcg/ml, dagelijks één druppel in elk oog gedurende ten minste 2 weken.

De systemische blootstelling aan zuur van latanoprost was ongeveer 2 keer hoger bij kinderen van 3 tot < 12 jaar en 6 keer hoger bij kinderen < 3 jaar in vergelijking met volwassenen, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen werd behouden (zie rubriek 4.9).

De mediane tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie was 5 minuten na toediening in alle leeftijdsgroepen. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar voor pediatrische en volwassen patiënten en leidde niet tot accumulatie van zuur van latanoprost in de systemische circulatie in steady-state omstandigheden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij diverse diersoorten zijn zowel de oculaire als de systemische toxiciteit van latanoprost onderzocht. In het algemeen wordt latanoprost goed verdragen, met een veiligheidsmarge tussen de klinische oculaire dosis en de systemische toxiciteit van minimaal een factor 1000. Hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosering/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend aan onverdoofde apen, bleken de ademhalingsnelheid te verhogen, waarschijnlijk door een kortdurende bronchoconstrictie. Bij dieronderzoek bleek latanoprost geen sensibiliserende eigenschappen te hebben.

Er zijn in het oog geen toxische effecten ontdekt met doses tot 100 microgram/oog/dag bij konijnen of apen (de klinische dosis is ongeveer 1,5 microgram/oog/dag). Bij apen bleek latanoprost echter een toegenomen pigmentatie van de iris te veroorzaken.

Het mechanisme van de toegenomen pigmentatie lijkt stimulering van de melanineproductie in de melanocyten van de iris te zijn, waarbij geen proliferatieve veranderingen werden waargenomen. De verandering in de kleur van de iris kan blijvend zijn.

In onderzoek naar de chronische oculaire toxiciteit bleek toediening van latanoprost 6 microgram/oog/dag ook een toename van de palpebrale fissuur te veroorzaken. Dit effect is reversibel en treedt op bij doseringen boven het klinische dosisniveau. Het effect is bij de mens niet waargenomen.

Latanoprost gaf negatieve uitkomsten in reverse-mutatietesten bij bacteriën, de genmutatietest in muizenlymfoom en de micronucleustest bij muizen. In vitro werden chromosoomafwijkingen waargenomen in humane lymfocyten. Soortgelijke effecten werden waargenomen met prostaglandine F_{2α}, een van nature voorkomend prostaglandine, en dit geeft aan dat dit een klasse-effect is.

Bijkomende onderzoeken naar de mutageniciteit op de ongeplande DNA-synthese *in vitro/in vivo* bij de rat waren negatief, en geven aan dat latanoprost niet mutageen is. Onderzoek naar de carcinogeniciteit bij muizen en ratten was negatief.

Bij dieronderzoek bleek latanoprost geen effect te hebben op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit. Bij onderzoek naar de embryotoxiciteit bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze doses (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Latanoprost veroorzaakte echter wel embryoletale effecten bij konijnen in doseringen van 5 microgram/kg/dag en daarboven.

De dosis van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 maal de klinische dosis) veroorzaakte een aanzienlijke embryofetale toxiciteit, die gekenmerkt werd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en een verminderd foetaal gewicht.

Er is geen teratogeen potentieel waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat
Watervrij dinatriumfosfaat
Natriumchloride
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat er een neerslag ontstaat als oogdruppels met thiomersal gemengd worden met latanoprost. Als deze geneesmiddelen worden gebruikt moeten de oogdruppels met een tussenpoos van ten minste vijf minuten worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 2 jaar
Houdbaarheid na openen: 4 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Bewaar het flesje in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
Nadat het flesje voor het eerst geopend is: bewaren beneden 25°C. Vier weken nadat dit product is geopend dient het te worden weggegooid, ook als het niet volledig gebruikt is.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE flesje met witte HDPE schroefdop.

Elk flesje bevat 2,5 ml oogdruppels, overeenkomend met ongeveer 80 druppels oplossing.

Verpakkingsgrootten: 1x 2,5 ml, 3x 2,5 ml en 6x 2,5 ml
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

Dublin
Ierland

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

RVG 102638

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 5 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 6 maart 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.