

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Latanoxam 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoxam 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 ml oogdruppeloplossing bevat 5 mg latanoprost.
Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect:

Toegevoegd conserveermiddel 0,02% benzalkoniumchloride en fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.
De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof.
pH 6,2 tot 7,1
Osmolaliteit 240 tot 325 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk bij patiënten met open-kamerhoek-glaucoom en oculaire hypertensie.

Afname van de verhoogde intraoculaire druk bij pediatrische patiënten met een verhoogde intraoculaire druk en pediatrisch glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

De aanbevolen behandeling is eenmaal daags 1 druppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt wanneer Latanoxam 's avonds wordt toegediend.

Latanoxam 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 zoals gebruikelijk.

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.

Wijze van toediening

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

Als meer dan één lokaal oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een interval van ten minste vijf minuten worden geïnstilleerd.

Pediatische patiënten:

Latanoxam oogdruppels kunnen met dezelfde dosering worden gebruikt bij pediatische patiënten als bij volwassen patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature baby's (minder dan 36 zwangerschapsweken). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar voor de leeftijdsgroep jonger dan 1 jaar (4 patiënten) (zie rubriek 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Latanoxam kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Voordat de behandeling wordt gestart, 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, dus blauwbruin, grijsbruin, geelbruin of groenbruin. In studies met latanoprost begint de verandering meestal binnen de eerste acht maanden van de behandeling, wordt zelden waargenomen gedurende het tweede of derde jaar en is niet waargenomen na het vierde behandeljaar. De progressiesnelheid van de irispigmentatie neemt af in de tijd en is stabiel na vijf jaar. Het effect van de toegenomen irispigmentatie na vijf jaar is niet geëvalueerd. In een open, 5-jaar-durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33 % van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.8). De mate van verkleuring van de iris is in het merendeel van de gevallen gering en wordt vaak niet klinisch waargenomen. De incidentie bij patiënten met irissen met een gemengde kleur varieert van 7 tot 85 %, waarbij de hoogste incidentie voorkomt bij geelbruine irissen. Bij patiënten met homogene blauwe ogen is er geen verandering waargenomen en bij patiënten met homogene grijze, groene of bruine ogen is de verandering slechts zelden waargenomen.

De kleurverandering is het gevolg van een verhoogde melanine-inhoud van de stromale melanocyten in de iris en niet van een toename 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. Er is geen verdere toename van de bruine irispigmentatie waargenomen na het stoppen van de behandeling. Tot op heden is er in klinische studies geen verband waargenomen met enig symptoom of pathologische verandering.

Naevi en vlekjes van de iris zijn niet beïnvloed door de behandeling. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is niet waargenomen tijdens klinische studies.

1.3.1 SPC, labelling and package leaflet

Op basis van 5 jaar klinische ervaring is niet aangetoond dat toegenomen irispigmentatie negatieve klinische gevolgen heeft en dat gebruik van Latanoxam kan worden voortgezet als de irispigmentatie aanhoudt. De patiënten dienen echter regelmatig te worden gecontroleerd en als de klinische toestand dit vereist, dient de behandeling met Latanoxam te worden stopgezet.

Er is beperkte ervaring met Latanoxam bij chronische nauwe-kamerhoek-glaucoom, open-kamerhoek-glaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met Latanoxam bij inflammatoir en neovasculair glaucoom, bij inflammatoire oogaandoeningen, of congenitaal glaucoom. Latanoxam heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van nauwe-kamerhoek-glaucoom. Er wordt daarom aanbevolen Latanoxam met voorzichtigheid bij deze aandoeningen te gebruiken totdat meer ervaring is opgedaan.

Er zijn beperkte gegevens uit studies over het gebruik van latanoprost tijdens de peri-operatieve periode van cataractchirurgie. Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Latanoxam moet met enige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van herpetische keratitis en moet worden vermeden bij patiënten met actieve herpes simplex keratitis en bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende herpetische keratitis die wordt geassocieerd met prostaglandine-analogen.

Gerapporteerde gevallen van macula-oedeem (zie rubriek 4.8) zijn voornamelijk opgetreden bij afake patiënten, pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak of met 2 voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem (zoals diabetische retinopathie en occlusie van de ader van de retina). Met het gebruik van Latanoxam is voorzichtigheid geboden bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak, of met voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem.

Bij patiënten met bekende predisponerende risicofactoren voor iritis/uveïtis, kan Latanoxam met voorzichtigheid worden gebruikt.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar er zijn enkele gevallen van een verergering van astma en/of dyspnoe gerapporteerd in postmarketingervaringen. Astmatische patiënten dienen daarom met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan, zie ook rubriek 4.8.

Periorbitale huidverkleuring is waargenomen en werd het meest gemeld bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden toont aan dat periorbitale huidverkleuring niet permanent is en zich in sommige gevallen herstelde terwijl de behandeling met Latanoxam werd voortgezet.

Latanoprost kan de wimpers en het donshaar van het behandelde oog en de omliggende gebieden geleidelijk veranderen. Deze veranderingen zijn onder andere een toename van de lengte, dikte, pigmentatie, en het aantal oog- of donsharen, en het in een verkeerde richting groeien van de wimpers. De veranderingen van de wimpers zijn reversibel na het staken van de behandeling.

Latanoxam bevat benzalkoniumchloride, wat gewoonlijk wordt gebruikt als conserveermiddel in oftalmische producten. Van benzalkoniumchloride is gerapporteerd dat het keratitis punctata en/of toxische ulceratieve keratitis veroorzaakt en dat het kan leiden tot oogirritatie en het is bekend dat het een verkleuring veroorzaakt bij zachte contactlenzen. Strikte controle is vereist bij frequent of langdurig gebruik van Latanoxam door patiënten met droge ogen of onder omstandigheden waarbij het

hoornvlies is aangetast. Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen en dienen verwijderd te worden voor gebruik van Latanoxam, maar kunnen 15 minuten later weer worden ingedaan (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens met betrekking tot de effectiviteit en de veiligheid beschikbaar voor de leeftijdsgroep jonger dan 1 jaar (4 patiënten) (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature baby's (minder dan 36 zwangerschapsweken).

Voor kinderen in de leeftijd van 0 tot < 3 jaar) die met name lijden aan PCG (Primair Congenitaal Glaucoom), blijft chirurgie (d.w.z. trabeculotomie/goniotomie) de eerstelijnsbehandeling.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen definitieve gegevens beschikbaar omtrent de interactie met geneesmiddelen.

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.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

In dierproeven is niet aangetoond dat latanoprost enig effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel 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 mag Latanoxam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Latanoprost en metabolieten daarvan kunnen overgaan in de moedermelk, daarom mag Latanoxam niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven of moet de borstvoeding worden gestaakt.

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

Net als bij andere oogpreparaten, kan instillatie van oogdruppels leiden tot een voorbijgaand wazig zicht. Totdat dit is genormaliseerd, mogen patiënten geen voertuig besturen of machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen hebben grotendeels 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 ongewenste oculaire voorvallen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosis op.

1.3.1 SPC, labelling and package leaflet

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden naar mate van voorkomen als volgt onderverdeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.0000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.)

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zelden	Herpetische keratitis*§
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Soms	Hoofdpijn*, duizeligheid*
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Irispigmentatie; milde tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en gevoel dat er iets in het oog zit); veranderingen van de wimpers en het donshaar (een toename van de lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers)
Vaak	Keratitis punctata, meestal zonder symptomen; blefaritis; pijn van het oog; fotofobie; conjunctivitis*
Soms	Ooglidooedeem: droge ogen; keratitis*; wazig zien; macula-oedeem inclusief cystoïd macula-oedeem*; uveïtis*
Zelden	Iritis; cornea-oedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; donkere verkleuring van de huid van de oogleden; pseudopemfigoïd van de oculaire conjunctiva*
Zeer zelden	Corneacalcificatie ¹ ; periorbitale en ooglidveranderingen resulterend in verdieping van de ooglidsulcus
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	Angina pectoris; palpitaties*
Zeer zelden	Instabiele angina pectoris
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	
Soms	Astma*; Dyspneu*
Zelden	Astma opleving
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Soms	Misselijkheid; Braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms	Huiduitslag
Zelden	Pruritus
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	
Soms	Spierpijn*, gewrichtspijn*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Soms	Pijn op de borst*

* Bijwerking geïdentificeerd uit post-marketing surveillance

§ Frequentie van de bijwerking geschat met behulp van “de regel van 3”

¹ Gevallen van corneacalcificatie zijn zeer zelden gerapporteerd in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten bij wie de cornea aanzienlijk beschadigd is.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

d. Pediatricische patiënten

In twee kortdurende klinische studies (≤ 12 weken) met 93 (25 en 68) pediatricische patiënten, was het veiligheidsprofiel gelijk aan dat van volwassen patiënten en werden er geen nieuwe bijwerkingen geïdentificeerd. De veiligheidsprofielen op korte termijn in verschillende pediatriche subsets waren ook vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen die vaker werden waargenomen bij pediatriche patiënten in vergelijking met volwassen patiënten, bestaan uit: 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 geen andere oculaire bijwerkingen bekend indien Latanoxam wordt overdoseerd.

Als Latanoxam per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie bruikbaar zijn: een flacon 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 gaf geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en transpireren. Bij apen is latanoprost gegeven als intraveneuze infusie in doses 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 werd echter bij een lokale toediening in de ogen van zeven maal de klinische dosis van latanoprost geen bronchoconstrictie geïnduceerd door Latanoxam.

Indien overdosering met Latanoxam optreedt dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiglaucommiddelen en miotica, prostaglandine-analoga, ATC-code: S01EE01

De werkzame stof latanoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist die de intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. De reductie van de intraoculaire druk bij mensen begint ongeveer 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.

Onderzoeken 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.

1.3.1 SPC, labelling and package leaflet

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 bèta-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 bloedkamerwaterbarrière.

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

Chronische behandeling met latanoprost 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 fluoresceïnelekkage in het achterste segment van pseudofake 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 jonger dan of gelijk aan 18 jaar werd aangetoond in een 12 weken durend, dubbelblind, klinisch onderzoek waarin latanoprost werd vergeleken met timolol bij 107 patiënten met de diagnose van oculaire hypertensie en pediatrisch glaucoom. Neonaten moesten ten minste 36 weken oud zijn. De patiënten kregen ofwel eenmaal daags latanoprost 0,005 % ofwel tweemaal daags timolol 0,5% (of optioneel 0,25 % voor proefpersonen jonger dan 3 jaar). Het primaire eindpunt van werkzaamheid was de gemiddelde reductie in intraoculaire druk (IOD) vanaf de start tot week 12 van het onderzoek. De gemiddelde IOD-reducties in de latanoprost- en timolol-groepen waren gelijk. In alle onderzochte leeftijdsgroepen (0 tot <3 jaar, 3 tot <12 jaar en 12 tot 18 jaar) was de gemiddelde IOD-reductie in week 12 in de latanoprost-groep gelijk aan die van de timolol-groep. Desalniettemin waren de werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep van 0 tot < 3 jaar gebaseerd op slechts 13 patiënten voor latanoprost en werd er geen relevante werkzaamheid aangetoond bij de 4 patiënten in de leeftijdsgroep van 0 tot <1 jaar in het klinische pediatrische onderzoek. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature baby's (minder dan 36 weken van zwangerschap).

IOD-reducties bij patiënten in de subgroep met primair congenitaal/infantiel glaucoom (PCG) waren vergelijkbaar tussen de latanoprost-groep en de timolol-groep. De niet-PCG-subgroep (d.w.z. juveniele open-kamerhoek-glaucoom, afakisch glaucoom) vertoonde vergelijkbare resultaten als de PCG-subgroep.

Het effect op de IOD werd waargenomen na de eerste behandelweek en werd behouden gedurende de 12 weken durende onderzoeksperiode, net als bij volwassen patiënten.

Tabel: IOD-reductie (mmHg) in week 12 per actieve behandelgroep en startdiagnose

	Latanoprost N=53	Timolol N=54
Startgemiddelde (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)
Week 12: verandering ten opzichte van startgemiddelde* (SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)

p-waarde vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Startgemiddelde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Week 12: verandering ten opzichte van startgemiddelde* (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: standaardafwijking

* Aangepaste schatting op basis van een covariantie-analysemodel (ANCOVA)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De prodrug wordt goed geabsorbeerd door het hoornvlies en de werkzame stof die het kamerwater binnenkomt, wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door het hoornvlies.

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

Er vindt nagenoeg geen metabolisme van het zuur van latanoprost in het oog plaats. Het metabolisme vindt hoofdzakelijk 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 open-label, farmacokinetische studie naar latanoprostzuurconcentraties in het plasma werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrie patiënten (vanaf geboorte tot < 18 jaar) 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 circa 2 keer hoger bij de 3 tot < 12 jarigen en 6 keer hoger bij kinderen van < 3 jaar, vergeleken met volwassen patiënten, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen bleef behouden (zie rubriek 4.9). De mediane tijd tot piekplasmaconcentratie was 5 minuten na de dosis bij alle leeftijdsgroepen. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar bij pediatrie en volwassen patiënten en resulteerde niet in accumulatie van latanoprostzuur in de systemische circulatie onder statische 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 de 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 niet-genarcotiseerde apen, bleken de ademhalingsnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven is gebleken dat latanoprost geen sensibiliserende eigenschappen heeft.

In het oog zijn geen toxische effecten waargenomen met doses tot 100 microgram/oog/dag bij konijnen of apen (de klinische dosis 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 dosis 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 genmutatietest in muizenlymfoom en de muizenmicronucleustest. Chromosoomafwijkingen werden *in vitro* met humane lymfocyten waargenomen. Soortgelijke effecten werden gezien met prostaglandine F_{2α}, een natuurlijk voorkomend prostaglandine, hetgeen erop duidt dat dit een klasse-effect is.

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

Latanoprost liet in dierproeven geen effect 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. Latanoprost had echter een embryoletaal effect bij konijnen bij doses van 5 microgram/kg/dag en hoger.

De 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

Benzalkoniumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Watervrij dinatriumfosfaat
Natriumchloride
Natriumhydroxide of zoutzuur voor pH-aanpassing
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro-studies hebben aangetoond dat precipitatie plaatsvindt indien thiomersalbevattende 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

Voor eerste opening: 3 jaar
Na openen van flacon: 4 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De druppelflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Na de eerste keer openen van de druppelflacon: beneden 25°C bewaren. Vier weken nadat u de druppelflacon hebt geopend, moet deze worden weggegooid, zelfs als het geneesmiddel niet volledig is verbruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE-druppelflacon met LDPE druppelaar onder de dop en HDPE-schroefdop.

Elke druppelflacon bevat 2,5 ml oogdruppeloplossing, wat overeenkomt met ongeveer 80 druppels oplossing.

Latanoxam is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- 1 druppelflacon van 2,5 ml
- 3 druppelflacons van 2,5 ml
- 6 druppelflacons van 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

Maxmind Pharmaceutical SL
Calle Copenhagen, N-12,
Oficina 205, Edificio Tifán,
28232 Las Rozas, Madrid

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

RVG 106488

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2011
Datum van laatste verlenging: 21 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 31 maart 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:
www.geneesmiddeleninformatiebank.nl