

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xalof 0,05 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De verpakking voor éénmalig gebruik bevat 0,2 ml oplossing.
Eén ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Eén druppel bevat 1,5 microgram latanoprost.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat 4,6 mg/ml.

Watervrij dinatriumfosfaat 4,74 mg/ml.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof met een pH van ongeveer 6,7 en een osmolaliteit van ongeveer 280 mOsm kg⁻¹.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van verhoogde intraoculaire druk bij patiënten met open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie.

Reductie van verhoogde intraoculaire druk bij pediatrische patiënten met verhoogde intraoculaire druk en glaucoma juvenie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief ouderen):

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

Xalof mag niet vaker dan eenmaal daags worden toegediend aangezien werd aangetoond dat frequentere toediening het oogdrukverlagend effect vermindert.

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

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Zoals bij alle oogdruppels moet men, om eventuele systemische absorptie te beperken, de traanzak gedurende 1 minuut comprimeren ter hoogte van de mediale ooghoek (occlusie van het traanpunt). Dit moet onmiddellijk gebeuren na de instillatie van elke druppel.

Contactlenzen dienen voor de instillatie van de oogdruppels uitgenomen te worden en kunnen na 15 minuten opnieuw ingedaan worden.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Naevi en vlekjes van de iris worden niet beïnvloed door de behandeling. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer werd niet waargenomen in de klinische studies. Op basis van de klinische ervaring gedurende 5 jaar bleek de

toegenomen irispigmentatie geen negatieve klinische gevolgen te hebben en latanoprost kan verder toegediend worden als er irispigmentatie optreedt. De patiënten moeten echter regelmatig opgevolgd worden en als de klinische situatie dit verantwoordt, mag de behandeling met latanoprost stopgezet worden.

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch gesloten-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom van pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of inflammatoire oogziekten. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van gesloten-kamerhoekglaucoom. Daarom is het aanbevolen latanoprost met voorzichtigheid te gebruiken bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring beschikbaar is.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

Gegevens over de werkzaamheid en de 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 zuigelingen (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 eerstekeusbehandeling.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Definitieve gegevens in verband met interacties met andere geneesmiddelen zijn niet beschikbaar.

Er zijn meldingen geweest van paradoxale stijgingen van de intraoculaire druk na concomitante oftalmische toediening van twee prostaglandineanalogen. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandineanalogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Veilig gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij mensen is niet aangetoond. Het heeft potentieel schadelijke farmacologische effecten op het verloop van de zwangerschap en het ongeboren of pasgeboren kind. Daarom wordt het gebruik van Xalof niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Latanoprost en de metaboliëten ervan kunnen overgaan in de moedermelk. Daarom mag Xalof niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven of dient de borstvoeding te worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

In studies bij dieren werd geen effect van latanoprost op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid vastgesteld (zie rubriek 5.3).

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

Xalof heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Net als andere oogpreparaten kunnen oogdruppels na toediening een voorbijgaand wazig zicht veroorzaken. Patiënten dienen geen voertuig te besturen of machines te bedienen tot dit voorbij is.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het oculair systeem. In een open, vijf jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn doorgaans voorbijgaand van aard en doen zich voor bij het toedienen van de dosis.

b. Overzicht van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld volgens frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden (<1/10.000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<i>Systeem/orgaanklasse</i>	<i>Frequentie</i>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Zelden:</i>	Herpetische keratitis
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Soms:</i>	Hoofdpijn, duizeligheid
Oogaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i>	Toename van de irispigmentatie; lichte tot matige conjunctivale hyperemie, oogirritatie (branderig, korrelig gevoel, jeuk, stekend gevoel en gevoel van vreemd lichaam); veranderingen van de wimpers en de vellusharen (toename van de lengte, de dikte, de pigmentatie en het aantal wimpers) (meldingen overwegend in de Japanse populatie).
	<i>Vaak:</i>	Voorbijgaande puntvormige epitheliale erosies, grotendeels zonder symptomen; blefaritis; oogpijn, fotofobie, conjunctivitis.
	<i>Soms:</i>	Oedeem van het ooglid: droge ogen, keratitis, wazig zicht, macula-oedeem waaronder cystoïde macula-oedeem, uveïtis.
	<i>Zelden:</i>	Iritis; cornea-oedeem en -erosies; periorbitaal oedeem; oogwimpers die verkeerd gericht zijn en die soms aanleiding geven tot oogirritatie; extra rij cilia aan de opening van de klieren van Meibom (distichiasis), iriscyste, gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; verdonkering van de huid van de oogleden, pseudopemfigoïd van oculaire conjunctiva.
	<i>Zeer zelden:</i>	Periorbitale en ooglidwijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i>	Angina pectoris, palpitaties
	<i>Zeer zelden:</i>	Instabiele angina pectoris
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i>	Astma, dyspneu
	<i>Zelden:</i>	Verergering van astma.
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Soms:</i>	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms:</i>	Huiduitslag.
	<i>Zelden:</i>	Pruritus.
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	<i>Soms:</i>	Myalgie; artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Soms:</i>	Pijn op de borst.

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van verkalking van de cornea in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met significant beschadigde cornea's.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen informatie verstrekt.

d. Pediatriche patiënten

In twee klinische kortetermijnonderzoeken (≤ 12 weken) met 93 (25 en 68) pediatriche patiënten was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen en werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld. De veiligheidsprofielen op korte termijn waren ook

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

Als latanoprost per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn: Een verpakking voor éénmalig gebruik bevat 10 microgram latanoprost. Meer dan 90% wordt gemetaboliseerd gedurende de eerste passage door de lever. Een intraveneuze infusie met 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers leidde tot gemiddelde plasmaconcentraties die 200 maal hoger waren dan bij klinische behandeling en veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en zweten. Bij apen werd latanoprost als intraveneuze infusie gegeven 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 geen bronchoconstrictie geïnduceerd door latanoprost bij lokale toediening in de ogen van zeven maal de klinische dosis van latanoprost.

Indien overdosering met latanoprost optreedt, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucommiddelen en myotica, prostaglandineanalogen
ATC-code: S01EE01

Werkingsmechanisme

De werkzame stof latanoprost, een prostaglandine F_{2α}-analoog, is een selectieve prostanoïde-FP-receptoragonist die de intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. De reductie van de intraoculaire druk bij de mens 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.

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

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste studies hebben aangetoond dat latanoprost effectief is bij gebruik als monotherapie. Bijkomend werden klinische studies uitgevoerd die combinatietherapie onderzochten. Deze omvatten studies die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie

met bèta-adrenerge antagonisten (timolol). Kortdurende studies (1 of 2 weken) suggereren dat het effect van latanoprost additief is in combinatie met adrenerge agonisten (dipivalyl epinefrine), orale carboanhydraseremmers (acetazolamide) en ten minste deels additief met cholinerge agonisten (pilocarpine).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies hebben aangetoond dat latanoprost geen significant effect heeft op de productie van kamerwater. Latanoprost blijkt ook geen effect te hebben op de bloedvoorkamerwaterbarrière.

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

Met behulp van fluoresceïneangiografie is geen effect aangetoond op retinale bloedvaten van chronisch met latanoprost behandelde apenogen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan.

Tijdens een kortdurende behandeling induceerde latanoprost geen fluoresceïnelekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

Met latanoprost in klinische doses werden geen significante farmacologische effecten op het cardiovasculaire of respiratoire systeem waargenomen.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van latanoprost bij pediatrie 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 glaucoma juveniele werd gesteld. Pasgeborenen moesten na een zwangerschapsduur van ten minste 36 weken geboren zijn. De patiënten kregen ofwel latanoprost 50 microgram/ml eenmaal daags ofwel timolol 0,5% (of optioneel 0,25% voor patiënten jonger dan 3 jaar) 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 voor te vroeg geboren zuigelingen (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 (bijv. juveniel open-kamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) gaf vergelijkbare resultaten met de PCG subgroep.

Het effect op de IOD werd gezien na de eerste week van de behandeling (zie tabel) 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

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

Absorptie

De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en de totale hoeveelheid geneesmiddel die 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 ongeveer twee uur na topische toediening wordt bereikt. Bij de aap wordt latanoprost, na topische toediening, vooral verspreid in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden. Slechts minieme hoeveelheden geneesmiddel bereiken het achterste segment.

Biotransformatie

Latanoprostzuur wordt nagenoeg niet gemetaboliseerd in het oog. De metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever. De halfwaardetijd in plasma bij de mens bedraagt 17 minuten.

Eliminatie

In dierstudies hadden de belangrijkste metabolieten, 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranor, geen of een geringe biologische activiteit. Ze worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine.

Pediatrische patiënten

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 50 microgram/ml, dagelijks een 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). In alle leeftijdsgroepen bedroeg de mediane tijd tot de piekplasmaconcentratie 5 minuten na toediening. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar bij pediatrie en volwassen patiënten en leidde niet tot accumulatie van latanoprostzuur in de systemische circulatie onder steady state-omstandigheden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als de systemische toxiciteit van latanoprost werd onderzocht in diverse diersoorten. Over het algemeen wordt latanoprost goed verdragen met een veiligheidsmarge tussen klinische oculaire dosis en systemische toxiciteit van ten minste factor 1000. Intraveneuze toediening van hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, aan niet-genarcotiseerde apen bleek de ademhalingsnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven werden geen sensitiserende eigenschappen waargenomen met latanoprost.

In het oog zijn geen toxische effecten waargenomen met doses tot 100 microgram/oog per dag bij konijnen of apen (de klinische dosis is circa 1,5 microgram/oog per dag). Bij apen bleek latanoprost echter 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 per dag een toename van de ooglidspleet te induceren. Dit effect is reversibel en vindt plaats bij doses boven het klinische doseringsniveau. Dit effect werd niet waargenomen bij mensen.

Latanoprost gaf negatieve resultaten bij omkeermutatietesten bij bacteriën, bij de genmutatietest in muizenlymphoma en bij de muizenmicronucleustest. Chromosoomafwijkingen werden *in vitro* bij humane lymfocyten waargenomen. Soortgelijke effecten werden gezien met prostaglandine F_{2α}, een natuurlijk voorkomend prostaglandine, hetgeen erop wijst dat dit een klasse-effect is.

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

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

De dosis van 5 microgram/kg per dag (ongeveer 100 maal de klinische dosis) veroorzaakte significante embryofetale toxiciteit die gekenmerkt wordt 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

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Watervrij dinatriumfosfaat
Natriumchloride
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 geïnstilleerd.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 3 jaar

Houdbaarheid na opening van het zakje: 7 dagen

Na opening van de verpakking voor éénmalig gebruik: Gebruik onmiddellijk en gooi na gebruik de verpakking voor éénmalig gebruik weg.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Na opening van het zakje: Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen voor éénmalig gebruik (0,2 ml) van lage dichtheid polyethyleen zonder additieven, licht ondoorzichtig en thermisch verzegeld.

Er zitten 5 verpakkingen voor éénmalig gebruik in een zakje van PET/Al/PE. Het zakje zit in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

15, 30, 45, 60, 90, 120 verpakkingen voor éénmalig gebruik van 0,2 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

Horus Pharma
22 Allée Camille Muffat
INEDI 5
06200 Nice

Frankrijk

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

RVG 118920

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2017

Datum van laatste verlenging: 18 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 december 2023