

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost Blumont 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppeloplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstof met bekend effect

Elke mL oplossing bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride.

Elke mL oplossing bevat 6,34 mg fosfaten (als natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat en dinatriumfosfaat watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, kleurloze oplossing, praktisch vrij van deeltjes.

Osmolaliteit: 240-325 mOsmol/kg

pH: 6,2-7,1

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met open-hoekglaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (inclusief ouderen).

Reductie van verhoogde IOD bij pediatrie patiënten met een verhoogde IOD en juveniel glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

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

Latanoprost moet 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

Pediatrie patiënten

Latanoprost oogdruppels, oplossing kunnen bij pediatrische patiënten in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor prematuren (minder dan 36 weken zwangerschapsduur). Gegevens in de leeftijdsgroep < 1 jaar (4 patiënten) zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

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.

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

Als er meer dan één topisch oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een interval van tenminste vijf minuten worden geïnstilleerd

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 kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te verhogen. Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd mogelijkheid van een permanente verandering van de kleur van het oog. Eenzijdige 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, groenbruin of geelbruin. In studies met latanoprost begint de verandering meestal binnen de eerste acht maanden van de behandeling, wordt zelden gezien 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 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 varieerde 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 aangetaste ogen uitbreidt maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Er is geen verdere toename van de bruine iris pigmentatie waargenomen na het stoppen van de behandeling. Het wordt tot op heden niet in verband gebracht met enig symptomen of pathologische veranderingen in klinische studies.

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

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch nauwe-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met

latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of bij inflammatoire oogaandoeningen. Latanoprost heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring met acute aanvallen van nauwe kamerhoekglaucoom. Er wordt daarom aangeraden latanoprost met voorzichtigheid bij deze aandoeningen te gebruiken totdat meer ervaring is verkregen.

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.

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

Gevalen van maculaoedeem zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.8), voornamelijk bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste kapselzak of met voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde maculaoedeem (zoals diabetische retinopathie en occlusie van de vene van de retina). Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij afakische patiënten, bij pseudofakische patiënten met gescheurd achterste kapselzak of met voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren van cystoïde maculaoedeem.

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

Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar er zijn enkele gevallen van een verergering van astma en/of dyspneu gerapporteerd uit post-marketing ervaringen. Astmatische patiënten dienen derhalve met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan (zie ook rubriek 4.8).

Periorbitale huidverkleuring is waargenomen, waarvan de meerderheid werd gemeld bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden toont aan dat periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen is omgekeerd terwijl de behandeling met latanoprost werd voortgezet.

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

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride bevat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oogheelkundige producten. Benzalkoniumchloride kan door zachte contactlenzen worden opgenomen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Contactlenzen dienen vóór gebruik van dit geneesmiddel te worden verwijderd, maar mogen na 15 minuten weer worden ingebracht (zie rubriek 4.2). Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen kan veroorzaken en de traanfilm en het hoornvliesoppervlak kan aantasten. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie het hoornvlies mogelijk is aangetast. Patiënten dienen te worden gecontroleerd bij langdurig gebruik.

Pediatrische patiënten

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid in de leeftijdsgroep < 1 jaar (4 patiënten) zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor prematuren (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken).

Bij kinderen van 0 tot < 3 jaar oud die hoofdzakelijk aan primair congenitaal glaucoom (PCG) lijden, blijft chirurgie (bijv. trabeculotomie/goniotomie) de eerstelijnsbehandeling.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen definitieve geneesmiddelinteractiegegevens beschikbaar.

Er zijn paradoxale verhogingen van de IOD gemeld na de gelijktijdige toediening van twee oogdruppels met prostaglandine-analogen in het oog. 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

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). De systemische blootstelling aan latanoprost via oogdruppels is echter verwaarloosbaar.

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van latanoprost tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt verwacht, aangezien de systemische blootstelling van de borstvoedende vrouw aan latanoprost verwaarloosbaar is. Latanoprost kan tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

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

Latanoprost heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Net als bij andere oogpreparaten kan instillatie van oogdruppels leiden tot tijdelijk wazig zien. Zolang de patiënt wazig ziet, dient deze niet te rijden of machines te gebruiken. .

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meerderheid van de bijwerkingen hebben betrekking op het oculaire systeem. In een open 5 jaar veiligheidsonderzoek met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosering op.

b. Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden als volgt naar frequentie gecategoriseerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$), en Zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Herpetische keratitis*§
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn*, duizeligheid*

Oogaandoeningen	Zeer vaak	Iris hyperpigmentatie; milde tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en vreemdlichaamgevoel); veranderingen en van de wimpers en het donshaar van het ooglid (een toename van lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers)
	Vaak	Keratitis punctata (meestal zonder symptomen), blefaritis, pijn van het oog; oogpijn, fotofobie, conjunctivitis*
	Soms	Ooglidoeдем, droog oog, keratitis*, wazig zicht, maculair oedeem inclusief cystoïde maculaoedeem*, uveïtis*
	Zelden	Iritis*, hoornvliesoedeem*, hoornvlieserosie, periorbitaal oedeem, trichiase*, distichiase, iriscyste*§, lokale huidreactie op de oogleden, donker worden van de palpebrale huid van de oogleden, pseudopemphigoid van oogbindvlies*§
	Zeer zelden	Periorbitale en ooglidveranderingen resulterend in verdieping van de ooglid-sulcus
Hartaandoeningen	Soms	Angina, hartkloppingen*
	Zeer zelden	Angina pectoris instabiel
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en naandoeningen	Soms	Astma*, dyspneu
	Zelden	Verergering van astma
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid*, braken*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag
	Zelden	Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Myalgie*, artralgie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Pijn op de borst*

* Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

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

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

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen informatie beschikbaar.

d. Pediatrische patiënten

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.

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

Symptomen

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

Behandeling

Als latanoprost per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie bruikbaar zijn: Een flesje bevat 125 microgram latanoprost. Meer dan 90% wordt gemetaboliseerd gedurende de eerste passage door de lever. Intraveneus infuus 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 geen bronchoconstrictie veroorzaakt door latanoprost wanneer dit plaatselijk op de ogen werd aangebracht in een dosis van zeven keer de klinische dosis latanoprost.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica- antiglaucompreparaten en miotica - prostaglandine-analogen, ATC-code: S01E E01

De actieve stof latanoprost, een prostaglandine F2a-analoog, is een selectieve prostanoiden-FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen.. De reductie van de IOD bij de mensen begint drie tot vier uur na toediening en het maximale effect wordt bereikt na acht tot twaalf uur. De verlaging van de druk blijft gedurende tenminste 24 uur bestaan.

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

Belangrijke studies hebben aangetoond dat latanoprost effectief is als monotherapie. Daarnaast 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 (dipivalyl epinefrine), orale carboanhydrase remmers (acetazolamide) en in ieder geval een gedeeltelijk additief 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 bloed-kamervocht-barrière.

Latanoprost heeft geen of een verwaarloosbare effect op de intraoculaire bloedsomloop bij gebruik 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 in de ogen van apen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan, beïnvloedde de retinale bloedvaten niet, vastgesteld met behulp van fluoresceïne-angiografie.

Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofakische humane ogen.

Latanoprost heeft in klinische doses geen significante farmacologische effecten op het cardiovasculaire of respiratoire systeem.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van latanoprost bij pediatrische patiënten < 18 jaar oud werd aangetoond in een dubbel blind 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 50 mcg/mL 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 IOD ten opzichte van de uitgangswaarde in week 12 van het onderzoek. De gemiddelde IOD-verlagingen waren vergelijkbaar in de latanoprost- en timolol-groep. 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 latanoprost-groep vergelijkbaar met die in de timolol-groep.

De werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep van 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 PCG-subgroep waren vergelijkbaar in de latanoprost-groep en de timolol-groep. De niet-PCG-subgroep (d.w.z. juveniel openkamerhoekglaucoom, afakie glaucoom) liet vergelijkbare resultaten zien als de PCG-subgroep.

Het effect op 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)	
p-waarde vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-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)

p-waarde vs. timolol	0,6957	0,1317		
----------------------	--------	--------	--	--

SE: standaardfout (standard error).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Latanoprost (mw 432,58) is een isopropylester prodrug dat op zichzelf inactief is, maar na hydrolyse tot het zuur van latanoprost biologisch actief wordt.

De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en al het geneesmiddel dat het kamerwater binnenkomt, worden gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

Er vindt nagenoeg geen metabolisme van het zuur van latanoprost in het oog plaats. Het metabolisme vindt met name in de lever plaats. De halfwaardetijd in plasma is bij mensen 17 minuten. De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranormetabolieten, hebben geen of slechts een zwakke biologische activiteit in dieronderzoeken en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Een farmacokinetisch open-labelonderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrische patiënten (van geboorte tot < 18 jaar oud) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 50 mcg/mL, dagelijks één druppel in elk oog gedurende minimaal 2 weken. De systemische blootstelling aan latanoprostzuur was ongeveer 2-maal zo hoog bij 3- tot < 12-jarigen en 6-maal zo hoog bij kinderen < 3 jaar in vergelijking met volwassenen, maar er werd een ruime veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen aangehouden (zie rubriek 4.9). De mediane tijd voor het bereiken van de piekplasmaconcentratie 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 latanoprost zuur in de systemische circulatie onder steady-state 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 klinische oculaire dosis en systemische toxiciteit van tenminste een factor 1.000. Hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend aan niet-genarcotiseerde apen verhoogt de ademhalingsnelheid. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven is niet gebleken dat latanoprost 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 ongeveer 1,5 microgram/oog/dag). Echter, bij apen bleek latanoprost een verhoogde pigmentatie van de iris 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 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 dosisniveau. Dit effect is niet waargenomen bij mensen.

Latanoprost werd negatief bevonden in omgekeerde mutatie tests in bacteriën, genmutatie in muizenlymfocytomen en micronucleustest in muizen. Chromosoomafwijkingen werden *in vitro* met menselijke lymfocyten waargenomen. Soortgelijke effecten werden gezien met prostaglandine F2 α (een natuurlijk voorkomend prostaglandine) hetgeen erop duidt dat dit een klasse-effect is.

Additionele mutageniteitsstudies naar op *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 het embryotoxiciteitsonderzoek bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze doses (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Echter had latanoprost een embryoletaal effecten bij konijnen bij doses van 5 microgram/kg/dag en hoger.

Een 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 door een afgenomen foetaal gewicht.

Er is geen teratogeen potentieel vastgesteld.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (E339i)
Dinatriumfosfaat watervrij (E339ii)
Natriumhydroxide (E524) (om de pH aan te passen)
Zoutzuur (E507) (om de pH aan te passen)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat er neerslag optreedt wanneer oogdruppels met thiomersal 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 eerste opening van de fles: bewaren beneden 25°C
Na eerste opening van de fles: 4 weken
Vier weken na de eerste opening moet dit geneesmiddel worden weggegooid, zelfs als het niet volledig is opgebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet invriezen.

Na eerste opening van de fles:

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Witte LDPE-flacon (polypropyleen met lage dichtheid) van 5 ml met witte LDPE-druppelaar en witte HDPE-dop (polypropyleen met hoge dichtheid).

Elk flesje bevat 2,5 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten: 1 of 3 flesjes met 2,5 ml oogdruppeloplossing.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Blumont Ofta Trading Ltd.
33 Old Railway Road,
Birkirkara, BKR1617, Malta

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

RVG 133108

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2025

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST