

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanea 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Eén druppel oplossing bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 25 mg macrogolglycerolhydroxystearaat 40 (zie rubriek 4.4).

Elke ml oplossing bevat 6,35 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 5,5-6,5

Osmolaliteit: 260 mOsm/kg $\pm$ 10%

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 pediatrisch glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (met inbegrip van ouderen)

De aanbevolen therapie is eenmaal daags één oogdruppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt verkregen als Latanea 's avonds wordt toegediend.

De dosis van Latanea mag niet meer zijn dan eenmaal daags, omdat is aangetoond dat frequentere toediening het verlagend effect van de intraoculaire druk vermindert.

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Zoals bij alle oogdruppels wordt aanbevolen om de traanzak ter hoogte van de mediale canthus gedurende één minuut dicht te drukken (punctale occlusie) om de mogelijke systemische absorptie te verminderen. Dit moet onmiddellijk na de instillatie van iedere druppel gebeuren.

Contactlenzen moeten worden verwijderd vóór instillatie van de oogdruppels en kunnen na 15 minuten opnieuw worden ingebracht.

Als meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van ten minste vijf minuten worden toegediend.

Latanea oogdruppels, oplossing is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat.

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 toename van de hoeveelheid bruin pigment in de iris. Voordat de behandeling wordt ingesteld, moeten de patiënten worden geïnformeerd dat de kleur van het oog blijvend kan veranderen. Eenzijdige behandeling kan permanente heterochromie tot gevolg hebben.

Deze verandering in oogkleur werd voornamelijk gezien bij patiënten met irissen van gemengde kleur, bijvoorbeeld blauwbruin, grijsbruin, geelbruin en groenbruin. In onderzoeken met latanoprost trad de verandering doorgaans binnen de eerste 8 maanden van de behandeling op, zelden tijdens het tweede of derde jaar, en werd niet waargenomen na het vierde jaar van de behandeling. De snelheid van progressie van irispigmentatie vermindert met de tijd en is stabiel na vijf jaar. Het effect van toegenomen pigmentatie na vijf jaar is niet geëvalueerd. In een 5 jaar durend, open veiligheidsonderzoek met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.8). De kleurverandering van de iris is in de meeste gevallen klein en wordt vaak niet klinisch waargenomen. De incidentie bij patiënten met irissen van gemengde kleur varieerde van 7% tot 85%, waarbij de geelbruine 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. Kenmerkend is dat de bruine pigmentatie rond de pupil zich concentrisch uitbreidt naar de periferie van de aangedane ogen, maar ook de hele iris of delen ervan kunnen meer bruinachtig worden. Na het stoppen van de behandeling werd geen verdere toename van bruin pigment in de iris waargenomen. Tot op heden is in klinische onderzoeken de verandering met geen enkel symptoom of pathologische veranderingen in verband gebracht.

Naevi of vlekjes in de iris werden niet beïnvloed door de behandeling. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer werd niet waargenomen in klinische onderzoeken. Op basis van de klinische ervaring gedurende 5 jaar, bleek de toegenomen irispigmentatie geen negatieve klinische gevolgen te hebben en kan latanoprost verder toegediend worden als er irispigmentatie optreedt. De patiënten moeten echter regelmatig gecontroleerd worden en als de klinische situatie dit rechtvaardigt, kan de behandeling met latanoprost worden stopgezet.

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch geslotenkamerhoekglaucoom, openkamerhoekglaucoom van pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of inflammatoire oogaandoeningen. Latanoprost heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van

geslotenkamerhoekglaucoom. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Latanea bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring is opgedaan.

Er zijn beperkte onderzoeksgegevens over het gebruik van latanoprost tijdens de perioperatieve periode van cataractoperaties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Latanea bij deze patiënten.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Latanea bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis en het 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.

Er zijn meldingen gedaan van maculaoedeem (zie rubriek 4.8), voornamelijk bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel of de voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde maculaoedeem (zoals diabetische retinopathie en occlusie van de vene van de retina). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Latanea bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel of de voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde maculaoedeem.

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

Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar enkele gevallen van exacerbatie van astma en/of dyspneu zijn gemeld in de postmarketingervaring. Daarom moeten astmatische patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan; zie ook rubriek 4.8.

Er werd een periorbitale huidverkleuring waargenomen; de meeste gevallen zijn gemeld bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden duidt erop 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 veranderingen omvatten een toename van de lengte, de dikte en de pigmentatie van de wimpers, het aantal wimpers of haren en een verkeerde groeirichting van de wimpers. De veranderingen van de wimpers zijn omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheids- en veiligheidsgegevens in de leeftijdsgroep van < 1 jaar (4 patiënten) zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor te vroeg geboren zuigelingen (zwangerschapsleeftijd minder dan 36 weken).

Bij kinderen van 0 tot < 3 jaar oud die voornamelijk PCG (primair congenitaal glaucoom) hebben, blijft chirurgie (bijvoorbeeld trabeculotomie/goniotomie) de eerstelijnsbehandeling.

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

Hulpstoffen

Latanea bevat macrogolglycerolhydroxystearaat 40, dat huidreacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen definitieve gegevens over geneesmiddelinteractie beschikbaar.

Er zijn paradoxale verhogingen van de intraoculaire druk gemeld na de gelijktijdige toediening van twee prostaglandineanalogen in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandineanalogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van latanoprost tijdens de zwangerschap bij mensen 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 Latanea niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Latanoprost en zijn metaboliëten kunnen terechtkomen in de moedermelk en daarom mag Latanea niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven of moet borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden er niet op dat latanoprost enig 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

Net als bij andere oogpreparaten kan instillatie van oogdruppels leiden tot tijdelijk wazig zicht. Totdat dit verdwenen is, mogen patiënten geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het oculaire systeem. In een 5 jaar durend, open veiligheidsonderzoek met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.4). In het algemeen zijn andere oculaire bijwerkingen tijdelijk van aard en treden ze bij toediening van de dosis op.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn volgens frequentie ingedeeld als volgt: 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).

Systeem/ orgaanklasse	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 $< 1/10.000$
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				Herpetische keratitis*§	
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>			Hoofdpijn*; duizeligheid *		

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
<i>Oogaandoeningen</i>	Iris hyperpigmentatie; lichte tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (brandend, korrelig, jeukend, stekend gevoel en het gevoel alsof er iets in het oog zit); wimpers- en vellushaarveranderingen van het ooglid (toename van de lengte, de dikte, de pigmentatie en het aantal wimpers)	Keratitis punctata, meestal zonder symptomen; blefaritis; oogpijn; fotofobie; conjunctivitis*	Ooglid-oedeem; droog oog; keratitis*; gezichtsvermogen wazig; macula-oedeem waaronder cystoïde macula-oedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea-oedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiase*; distichiase*; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; verdonkering van de huid van de oogleden; pseudo-pemfigoïd van oculaire conjunctiva* §	Periorbitale en ooglidveranderingen die leiden tot verdieping van de ooglidsulcus
<i>Hartaandoeningen</i>			Angina; hartkloppingen*		Angina instabiel
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>			Astma*; dyspneu*	Astma exacerbatie	
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>			Misselijkheid; braken		
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>			Huiduitslag	Pruritus	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>			Myalgie*; artralgie*		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Borstkaspijn*		

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen

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

In zeer zeldzame gevallen is als gevolg van het gebruik van oogdruppels die fosfaat bevatten bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigde cornea's corneacalcificatie gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen informatie verstrekt.

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 pediatrische patiënten dan bij volwassenen werden waargenomen, 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 bij overdosering van latanoprost.

Als Latanea per ongeluk wordt doorgeslikt, kan de volgende informatie nuttig zijn: Eén fles bevat 125 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 tijdens de 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 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 tijdelijke bronchoconstrictie. Bij patiënten met matige bronchiale astma induceerde latanoprost echter geen bronchoconstrictie bij een lokale toediening in de ogen van een dosis die zeven maal hoger was dan de klinische dosis van latanoprost.

Indien overdosering met Latanea optreedt, moet de behandeling symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucompreparaten en miotica, prostaglandineanalogen, ATC-code: S01EE01

Werkingsmechanisme

De werkzame stof latanoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analoog, is een selectieve prostaanoid-FP-receptoragonist die de intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te verhogen. Verlaging van de intraoculaire druk bij mensen begint ongeveer drie tot vier uur na toediening en het maximale effect wordt na acht tot twaalf uur bereikt. De verlaging van de druk blijft gedurende ten minste 24 uur behouden.

Onderzoeken bij dieren en mensen duiden erop dat het belangrijkste werkingsmechanisme een toegenomen uveosclerale afvoer is, hoewel bij mensen ook enige toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de uitstroomweerstand) is gemeld.

Farmacodynamische effecten

De kernonderzoeken hebben aangetoond dat latanoprost effectief is als monotherapie. Daarnaast zijn klinische onderzoeken naar combinatiegebruik uitgevoerd. Deze omvatten onderzoeken die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie met bèta-adrenerge antagonisten (timolol).

Kortetermijnonderzoeken (1 of 2 weken) duiden erop dat latanoprost een additief effect heeft bij gebruik in combinatie met adrenerge agonisten (dipivalylepinefrine), orale koolzuuranhydraseremmers (acetazolamide) en op zijn minst een gedeeltelijk additief effect met cholinerge agonisten (pilocarpine).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat latanoprost geen significant effect op de productie van kamerwater heeft. Latanoprost blijkt geen effect te hebben op de bloed-kamerwaterbarrière.

Latanoprost heeft geen of verwaarloosbare effecten op de intraoculaire bloedsomloop bij gebruik in de klinische dosis en zoals onderzocht bij apen. Toch kan tijdens lokale behandeling lichte tot matige conjunctivale of episclerale hyperemie optreden.

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

Tijdens een kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïnelekkage in het achterste segment van pseudofake ogen bij mensen.

Het is vastgesteld dat latanoprost bij klinische doses geen significant farmacologisch effect heeft op het cardiovasculaire of respiratoire systeem.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van latanoprost bij pediatrische patiënten ≤ 18 jaar oud werd aangetoond in een dubbelgemaskeerd klinisch onderzoek van 12 weken waarin latanoprost werd vergeleken met timolol bij 107 patiënten bij wie de diagnose oculaire hypertensie en pediatrisch glaucoom is gesteld. Neonaten moesten een zwangerschapsleeftijd van ten minste 36 weken hebben. Patiënten kregen ofwel latanoprost 50 microgram/ml eenmaal daags ofwel timolol 0,5% (of optioneel 0,25% voor proefpersonen jonger dan 3 jaar) tweemaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verlaging van de intraoculaire druk (IOD) in week 12 van het onderzoek ten opzichte van de uitgangssituatie. 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 van 0 tot < 3 jaar waren desalniettemin gebaseerd op slechts 13 patiënten voor latanoprost en er werd geen relevante werkzaamheid aangetoond bij de 4 patiënten die de leeftijdsgroep van 0 tot < 1 jaar oud in het pediatrische klinische onderzoek vertegenwoordigden. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor te vroeg geboren zuigelingen (zwangerschapsleeftijd minder dan 36 weken).

IOD-verlagingen bij proefpersonen in de subgroep van primair congenitaal/juveniel glaucoom (PCG) waren vergelijkbaar tussen de latanoprost- en de timololgroep. De niet-PCG-subgroep (d.w.z. juveniel openkamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) vertoonde vergelijkbare resultaten als die van de PCG-subgroep.

Het effect op de IOD werd waargenomen na de eerste week van de behandeling (zie tabel) en bleef behouden gedurende de gehele onderzoeksperiode van 12 weken, net als bij volwassenen.

Tabel: IOD-verlaging (mmHg) in week 12 per actieve behandelgroep en per diagnose bij de uitgangssituatie				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Gemiddelde uitgangswaarde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Verandering in week 12 t.o.v. de gemiddelde uitgangswaarde [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-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. de 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: *standard error* (standaardfout).

[†] Gecorrigeerde schatting gebaseerd op een covariantieanalysemodel (ANCOVA).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Onderzoeken bij mensen duiden erop dat de piekconcentratie in het kamerwater na lokale toediening na ongeveer twee uur wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost voornamelijk gedistribueerd in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden. Slechts minimale hoeveelheden van de werkzame stof bereiken het achterste segment.

Er is vrijwel geen metabolisatie van latanoprostzuur in het oog. De belangrijkste metabolisatie vindt in de lever plaats. De halfwaardetijd in plasma bij mensen is 17 minuten. De belangrijkste metabolieten, de metabolieten 1,2-dinor en 1,2,3,4-tetranor, hebben geen of slechts een zwakke biologische activiteit in dieronderzoeken en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

Een open-label farmacokinetisch onderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur is 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 één druppel in elk oog gedurende ten minste 2 weken. De systemische blootstelling aan latanoprostzuur was ongeveer 2 maal hoger bij kinderen van 3 tot < 12 jaar en 6 maal hoger bij kinderen < 3 jaar in vergelijking met volwassenen, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen bleef behouden (zie rubriek 4.9). De mediane tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie bedroeg voor alle leeftijdsgroepen 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 bij *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 ten minste een factor 1.000. Hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend aan onverdoofde apen duiden erop dat de ademhalingsnelheid verhoogde. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende

bronchoconstrictie. Dieronderzoek duidde erop dat latanoprost geen sensitiserende eigenschappen heeft.

In het oog zijn geen toxische effecten vastgesteld 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 versterkte pigmentatie van de iris te induceren.

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.

Onderzoeken naar de chronische oculaire toxiciteit duiden bovendien op dat de toediening van latanoprost 6 microgram/oog/dag een toename van de fissuur van de oogleden induceert. Dit effect is omkeerbaar en treedt op bij doses boven het klinische dosisniveau. Bij mensen is het effect niet waargenomen.

Latanoprost gaf negatieve resultaten in omgekeerde mutatietesten bij bacteriën, de genmutatietest in muizenlymfoom en de muizenmicronucleustest. *In vitro* zijn chromosoomafwijkingen met humane lymfocyten waargenomen. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen met prostaglandine- $F_{2\alpha}$, een natuurlijk voorkomend prostaglandine, wat erop duidt dat dit een klasse-effect is.

Aanvullende mutageniciteitsonderzoeken op *in vitro/in vivo* ongeplande DNA-synthese bij ratten waren negatief en duiden erop dat latanoprost niet mutageen is. Carcinogeniciteitsonderzoeken bij muizen en ratten waren negatief.

In dieronderzoeken had latanoprost geen effect 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. Latanoprost veroorzaakte echter embryoletale effecten 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 die gekenmerkt werd 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

Macrogolglycerolhydroxystearaat 40
Natriumchloride
Dinatriumedetaat
Natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat
Watervrij dinatriumfosfaat
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In-vitro-onderzoeken duiden erop dat precipitatie plaatsvindt wanneer thiomersal-bevattende oogdruppels worden gemengd met latanoprost. Als dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt, moeten de oogdruppels met een tussenperiode van ten minste vijf minuten worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

2,5 ml:

4 weken na opening. Er zijn geen speciale bewaarcondities.

5 ml:

8 weken na opening. Er zijn geen speciale bewaarcondities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Na opening zijn er voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Latanea wordt afgeleverd als een heldere, kleurloze, waterige oplossing van 2,5 ml, overeenkomend met ongeveer 80 druppels oplossing, of als een heldere, kleurloze, waterige oplossing van 5 ml, overeenkomend met ongeveer 160 druppels oplossing, in een kartonnen doos met een witte multidosiscontainer (HDPE) van 5 ml met pomp (PP, HDPE, LDPE) en groene drukcilinder en dop (HDPE).

Verpakkingsgrootten: 1 fles of 3 flessen met 2,5 ml oplossing, of 1 fles of 3 flessen met 5 ml oplossing

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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 134969

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST