

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xalatan, oogdruppels, oplossing 50 microgram/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppeloplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Een druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect

Benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml is als conserveermiddel toegevoegd.

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (E339i) 7,70 mg/ml.

Watervrij dinatriumfosfaat (E339ii) 1,55 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Reductie van de 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 éénmaal daags één druppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt wanneer Xalatan 's avonds wordt toegediend.

Xalatan 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

Xalatan oogdruppels, oplossing kunnen bij pediatrie patiënten in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over te vroeg geboren baby's

(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

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.

In geval van combinatietherapie moeten de oftalmische 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

Xalatan 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 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, 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 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 iris pigmentatie waargenomen na het stoppen van de behandeling. Het wordt tot op heden niet in verband gebracht met enig symptoom of pathologische verandering 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 studies. Op basis van 5 jaar klinische ervaring, is niet aangetoond dat toegenomen irispigmentatie negatieve klinische gevolgen heeft en dat Xalatan kan worden voortgezet als de irispigmentatie aanhoudt. De patiënten dienen echter regelmatig te worden gecontroleerd en als de klinische toestand dit vereist, dient de Xalatan behandeling te worden stopgezet.

Er is beperkte ervaring met Xalatan bij chronisch nauwe-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met Xalatan bij inflammatoir en neovasculair glaucoom, of bij inflammatoire oogaandoeningen. Xalatan

heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van nauwe-kamerhoekglaucoom. Er wordt daarom aangeraden Xalatan met voorzichtigheid bij deze aandoeningen te gebruiken totdat meer ervaring is verkregen.

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

Xalatan 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.

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

Bij patiënten met predisponerende risicofactoren op iritis/uveïtis, kan Xalatan 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 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 en werd het meest gemeld bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden toont aan dat periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen hersteld is terwijl de behandeling met Xalatan werd voortgezet.

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

Conserveermiddel

Xalatan bevat benzalkoniumchloride, dat vaak wordt gebruikt als conserveermiddel in oogheelkundige producten. Uit de beperkte gegevens die beschikbaar zijn, blijkt geen verschil in het bijwerkingenprofiel bij kinderen vergeleken met volwassenen. In het algemeen geldt echter dat bij kinderen de ogen sterker reageren op een bepaalde stimulus dan bij volwassenen. Irritatie kan een effect hebben op therapietrouw bij kinderen. Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

Contactlenzen

Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen en dienen vóór toediening van Xalatan te worden uitgenomen maar mogen na 15 minuten weer worden ingezet (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Gegevens over werkzaamheid en 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 baby's (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 behandeling van eerste keus. 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 prostaglandine-analoga in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analoga of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 dient Xalatan niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Latanoprost en diens metaboliëten kunnen overgaan in de moedermelk en daarom dient Xalatan niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven of het borstvoeden dient te worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is aangetoond dat latanoprost geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Xalatan 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 een voorbijgaand 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 bijwerkingen hebben in meerderheid betrekking op het oculaire systeem. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten iris pigmentatie (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 naar frequentie als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie 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 $< 1/10.000$
Infecties en parasitaire aandoeningen				herpetische keratitis*§	
Zenuwstelselaandoeningen			hoofdpijn*; duizeligheid*		
Oogaandoeningen	iris hyperpigmentatie; milde tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en vreemdlichamengevoel); veranderingen van de wimpers en het donshaar van het ooglid (een toename van de lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers)	keratitis punctata, meestal zonder symptomen; blefaritis; pijn van het oog; fotofobie; conjunctivitis*	oogloedeem; droge ogen; keratitis*; wazig zien; macula-oedeem waaronder cystoïd macula-oedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea-oedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; donkere verkleuring van de huid van de oogleden; pseudo-pemfigoïd van oculaire conjunctiva* §	periorbitale en ooglidwijzigingen resulterend in een diepere ooglidplooi (sulcus)
Hartaandoeningen			angina pectoris; hartkloppingen*		angina pectoris instabiel
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			astma*; dyspnoe*	verergering van astma	
Maagdarmselandaandoeningen			Misselijkheid*; braken*		

Huid- en onderhuidaandoeningen			huiduitslag	pruritus	
Skeletspierstel- en bindweefsel-aandoeningen			myalgie*; artralgie*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			pijn op de borst*		

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

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

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. 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 de korte termijn waren ook vergelijkbaar bij de verschillende pediatriche subgroepen (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker bij de pediatriche 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 Xalatan wordt overgedoseerd.

Behandeling

Als Xalatan 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. 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. Echter, bij patiënten met matige bronchiale astma werd bij een lokale toediening in

de ogen van zeven maal de klinische dosis van Xalatan geen bronchoconstrictie geïnduceerd door latanoprost.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica; Antiglaucompreparaten en miotica, prostaglandine-analogen. ATC-code: S 01E E01

De actieve stof latanoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analoog, is een selectieve prostanoid-FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. De reductie van de IOD bij 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 bij mensen ook enige toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de uitstroomweerstand) is gerapporteerd.

De belangrijkste studies hebben aangetoond dat Xalatan effectief is als monotherapie. Voorts is klinisch onderzoek naar combinatiegebruik uitgevoerd. Dit omvat studies die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie met beta-adrenerge antagonisten (timolol). Korte-termijn-studies (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 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 bloed-liquor-barrière.

Latanoprost heeft geen of een verwaarloosbaar effect op de intraoculaire bloedsomloop bij gebruik in een klinische dosis en zoals 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 fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofakische 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 ≤ 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 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 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 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- en de timololgroep. De niet-PCG subgroep (d.w.z. juveniel open-kamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) gaf vergelijkbare resultaten als de PCG subgroep.

Het effect op de IOD werd gezien na de eerste week van de behandeling en hield aan tijdens de gehele onderzoeksperiode van 12 weken, net als bij volwassenen:

Tabel: 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

Absorptie

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

De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en alle geneesmiddel dat het kamerwater binnenkomt wordt 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 toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden. Slechts minieme hoeveelheden 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 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 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 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). De mediane tijd tot piek plasmaconcentratie 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 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 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 bleken de ademhalingsnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven is gebleken dat latanoprost geen sensitiserende 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 per 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 genmutatie-test 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 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 gaf in dierproeven geen effect te 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. Echter, latanoprost had een embryoletaal effect 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 embryofetale 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

Natriumchloride
 Benzalkoniumchloride
 Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (E339i)
 Watervrij dinatriumfosfaat (E339ii)
 Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro studies hebben aangetoond dat precipitatie plaatsvindt wanneer thiomersal-bevattende oogdruppels worden gemengd met Xalatan.
 Als dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Vóór de eerste opening: 2 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening van de verpakking: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Na eerste opening: Binnen 4 weken gebruiken (zie rubriek 6.3).

Het flesje in het kartonnen doosje bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen druppelflacon (5 ml) met een schroefdop en een verzegelde buitendop van polyethyleen.

Elke druppelflacon bevat 2,5 ml oogdruppeloplossing, overeenkomend met circa 80 druppels oplossing.

Verpakkingen: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Ltd
 Damastown Industrial Park
 Mulhuddart

Dublin 15
Dublin
Ierland

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

Ingeschreven in het register onder RVG 21304.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2001

Datum van laatste verlenging: 16 december 2006

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 maart 2024

NLD 24D01