

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Monoprost 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppels, oplossing bevat 50 microgram latanoprost.  
Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml oogdruppels, oplossing bevat 50 mg macrogolglycerolhydroxystearaat 40 (polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik.  
De oplossing is een lichtgele, opale oplossing.  
pH: 6,5-7,5.  
Osmolaliteit: 250-310 mosmol/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief ouderen)*

De aanbevolen behandeling is eenmaal daags één druppel in het aangetaste oog/de aangetaste ogen. Een optimaal effect wordt bereikt wanneer Monoprost 's avonds wordt toegediend.

Monoprost moet niet vaker dan éénmaal daags worden toegediend aangezien is 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*

Er zijn geen data beschikbaar over de Monoprost formulering.

#### Wijze van toediening

Oculair gebruik

Zoals bij alle oogdruppels, moet men, om een eventuele systemische absorptie te beperken, de traanbuis gedurende 1 minuut dicht drukken ter hoogte van de mediale ooghoek (occlusie van de 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 aangebracht worden

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

Een verpakking voor éénmalig gebruik bevat voldoende oogdruppels, oplossing om beide ogen te behandelen.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing zonder bewaarmiddelen. De oplossing in een individuele verpakking voor éénmalig gebruik moet direct aangebracht worden in het (de) aangetaste oog (ogen). Omdat de steriliteit niet behouden kan blijven na de opening, moet de overblijvende inhoud van een verpakking voor éénmalig gebruik direct na de toediening weggegooid worden.

*Patiënten moeten geïnformeerd worden om:*

- contact tussen de top van de verpakking en de oogleden te vermijden,
- de oogdruppels, oplossing direct na de eerste opening te gebruiken en de verpakking voor éénmalig gebruik hierna weg te gooien.

#### **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 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, bijvoorbeeld blauwbruin, grijsbruin, geelbruin of groenbruin. In studies met latanoprost begint de kleurverandering 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 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. Typisch 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 geobserveerd. Tot op heden is in klinische studies de verandering 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 gecontroleerd worden en als dit voor de klinische situatie nodig is, 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, inflammatoire oogziekten, of congenitaal glaucoom. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van gesloten-kamerhoekglaucoom. Daarom wordt het aanbevolen latanoprost met voorzorg te gebruiken bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring is opgedaan.

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

Latanoprost moet voorzichtig 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 oogkamerlenzen 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 oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem.

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

Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar enkele gevallen van exacerbatie van astma en/of dyspnoea werden gemeld in de post marketingsurveillance. Astmatische patiënten dienen derhalve 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 veranderingen 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 veranderingen van de wimpers zijn omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

Monoprost bevat macrogolglycerolhydroxystearaat (polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie) dat huidreacties kan veroorzaken. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van dit excipient.

#### 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 gelijktijdige oftalmische toediening van twee prostaglandineanalogen. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandineanalogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Vruchtbaarheid

In dierenstudies werd geen effect van latanoprost aangetoond op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. (zie rubriek 5.3).

##### Zwangerschap

Veilig gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap bij mensen is niet aangetoond. Het heeft potentieel schadelijke farmacologische effecten ten aanzien van het verloop van de zwangerschap en het ongeboren of pasgeboren kind. Daarom mag Monoprost niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Latanoprost en diens metaboliëten kunnen overgaan in de moedermelk. Daarom mag Monoprost niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven of moet de borstvoeding worden stopgezet.

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

Er werden geen studies uitgevoerd om het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid te onderzoeken. Net als andere oogpreparaten, kunnen oogdruppels na toediening een voorbijgaand wazig zien 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 over het algemeen voorbijgaand en doen zich voor bij de dosistoediening.

##### b. Lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen en hun frequentie die hieronder staan opgelijst, zijn deze voor het referentieproduct. De bijwerkingen zijn als volgt geclassificeerd volgens hun frequentie: 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 ( $< 1/10.000$ ). Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Zeer vaak <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vaak <math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math></b>	<b>Soms <math>\geq 1/1.000,</math> <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Zelden <math>\geq 1/10.000,</math> <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Zeer zelden <math>&lt; 1/10.000</math></b>
Infecties en parasitaire aandoeningen				Herpetische keratitis*§	

Systeem/ orgaanklassen	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
Zenuwstelsel- aandoeningen			Hoofdpijn*; duizeligheid*		
Oogaandoeningen	Toename van de irispigmentatie; lichte tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (branderig gevoel, 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)	Keratitis punctata, grotendeels zonder symptomen; blefaritis; oogpijn; fotofobie; conjunctivitis*	Oedeem van het ooglid; droge ogen; keratitis*; wazig zien; macula-oedeem inclusief cystoïd macula-oedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea-oedeem*; cornea-erosies; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; verdonkering van de huid van de oogleden	Periorbitale en ooglid-veranderingen resulterend in verdieping van de sulcus van het ooglid
Hartaandoeningen			Angina pectoris; hartkloppingen*		Instabiele angina pectoris
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Astma*; dyspnoe*	Verergering van astma	
Maagdarmstelselaan- doeningen			Misselijkheid* ; braken*		
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Huidrash	Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Myalgie*; artralgie*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Borstpijn*		

\* Bijwerkingen vastgesteld na het op de markt brengen

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

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen informatie verstrekt.

d. Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de Monoprost-formulering.

**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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

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

Als Monoprost per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn:

Eén 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 keer hoger lagen dan bij de klinische behandeling en veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, warmteopwellingen en zweten.

Bij apen is latanoprost gegeven als intraveneuze infusie in dosissen 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 geen bronchoconstrictie geïnduceerd door latanoprost bij een topische toediening in de ogen van zeven maal de klinische dosis van Monoprost.

Indien overdosering met Monoprost 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 actieve stof latanoprost, een prostaglandine F<sub>2α</sub>-analoog, is een selectieve prostaanoid-FP-receptoragonist die de intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. 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 reductie van de intraoculaire druk bij mensen begint ongeveer drie tot vier uur na toediening en het maximale effect wordt bereikt na acht tot twaalf uur. De verlaging van de druk blijft gedurende ten minste 24 uur bestaan.

De belangrijkste studies hebben aangetoond dat latanoprost effectief is bij gebruik in 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 tenminste deels additief met cholinergica (pilocarpine).

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

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 topische 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 fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofake humane ogen.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Monoprost werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, geblindeerde studie met 404 patiënten met verhoogde oogdruk of glaucoom, lopend gedurende drie maanden, die Monoprost zonder bewaarmiddelen vergeleek met het referentieproduct dat 0.005% latanoprost en bewaarmiddel bevat. De primaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in de intraoculaire druk tussen baseline en dag 84.

Op dag 84 bedroeg de door Monoprost geïnduceerde intraoculaire drukvermindering 8,6 mm Hg, dit betekent een vermindering met 36 %. Dit was vergelijkbaar met het 0,005 % referentieproduct dat bewaarmiddel bevat.

Slechtste oog (mITT population)		Monoprost	Referentieproduct
Baseline (D0)	n	189	164
	Gemiddelde ± SD	24.1 ± 1.8	24.0 ± 1.7
D84	n	185	162
	Gemiddelde ± SD	15.4 ± 2.3	15.0 ± 2.0
Gemiddelde verandering (D0 – D84)	n	185	162
	Gemiddelde ± SD	<b>-8.6 ± 2.6</b>	<b>-9.0 ± 2.4</b>
	[95% CI]	[-9.0 ; -8.3]	[-9.4 ; -8.7]
Statistische analyse	E (SE)		<b>0.417 ± 0.215</b>
	[95%CI]		<b>[-0.006; 0.840]</b>

Deze klinische studie over drie maanden toonde de volgende bijwerkingen voor respectievelijk Monoprost en het latanoprost referentieproduct: irritatie/branderig gevoel/ prikkend gevoel, niet op het moment van de instillatie (op D84, 6,8% voor Monoprost en 12,9% voor het latanoprost referentieproduct) en conjunctivale hyperemie (op D84, 21,4% voor Monoprost en 29,1% voor het latanoprost referentieproduct).

Tussen de twee behandelingsgroepen werden geen grote verschillen gevonden met betrekking tot systemische bijwerkingen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Latanoprost (molecuulmassa 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 product die in het kamerwater komt wordt gehydrolyseerd tijdens de passage doorheen de cornea.

### Distributie

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater ongeveer twee uur na topische toediening van latanoprost bereikt wordt. 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.

In een drie maanden durende crossover, gerandomiseerde pilootstudie bij 30 hoge druk- of glaucoompatiënten, werden de latanoprostwaarden in het plasma gemeten en 30 minuten na instillatie hadden bijna alle patiënten waarden beneden de limiet van kwantificatie (LOQ 40 pg/ml)

### Biotransformatie en eliminatie

Latanoprostzuur wordt nagenoeg niet gemetaboliseerd in het oog. De metabolisatie gebeurt hoofdzakelijk in de lever. De halfwaardetijd in plasma bij mensen is 17 minuten. In dierstudies, hadden de belangrijkste metabolieten, 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranor-metabolieten, geen of een geringe biologische activiteit en ze worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine.

## 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 dosissen latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, aan niet-genarcotiseerde apen bleek de ademhalingsnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. Uit dierproeven werden geen sensitiserende eigenschappen waargenomen met latanoprost.

In het oog zijn geen toxische effecten waargenomen met dosissen tot 100 microgram/oog/dag bij konijnen of apen (de klinische dosis is circa 1,5 microgram/oog/dag). Echter, bij apen bleek latanoprost een versterkte pigmentatie van de iris te veroorzaken.

Het mechanisme van de versterkte pigmentatie lijkt stimulering van de melanineproductie in melanocyten in de iris te zijn zonder dat proliferatieve veranderingen worden waargenomen. De verandering in de kleur van de iris kan permanent zijn.

In studies naar de chronische oculaire toxiciteit bleek toediening van latanoprost in een dosis van

6 microgram/oog/dag een toename van de ooglidspleet te induceren. Dit effect is reversibel en vindt plaats bij dosissen boven het klinische doseringsniveau. Dit effect werd niet waargenomen bij mensen.

Latanoprost gaf negatieve resultaten in omgekeerde mutatiestudies bij bacteriën, bij de genmutatiestudie in muizenlymphoma en bij de muizenmicronucleustest. Chromosoomafwijkingen werden in vitro bij humane lymfocyten waargenomen. Soortgelijke effecten werden gezien met prostaglandine F<sub>2α</sub>, 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 dosissen (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Echter, latanoprost had een embryolethaal effect bij konijnen aan dosissen van 5 microgram/kg/dag en hoger.

De 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.

#### *Oculaire toxiciteit*

De oculaire toediening van Monoprost oogdruppels aan dieren, 2 keer per dag gedurende 28 dagen toonde geen enkel lokaal of systemisch toxisch effect aan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Macrogolglycerolhydroxystearaat 40  
Sorbitol  
Carbomeer 974P  
Macrogol 4000  
Dinatriumedetaat  
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)  
Water voor injecties.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar in de buitenverpakking.

Na eerste opening van het sacht: gebruik de verpakkingen voor éénmalig gebruik binnen 10 dagen.

Na eerste opening van de verpakking voor éénmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking weggooien na gebruik.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

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

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

5 of 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik (LDPE) met 0,2 ml oogdruppels, oplossing verpakt in een sacht (copolymeer/aluminium/polyethyleen/papier of PE/aluminium/polyethyleen/PET).

Verpakkingsgrootte van 5 (1x 5), 10 (2x 5), 10 (1x 10), 30 (6x 5), 30 (3x 10), 90 (18x 5) of 90 (9x 10) verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires THEA  
12, Rue Louis Blériot  
63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2  
Frankrijk

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE428635

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/10/2012.

Datum van laatste verlenging: 03/06/2019.

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 02/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG ([www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)).