

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost EG 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppels bevat 50 microgram latanoprost.

2,5 ml oogdruppels, oplossing (inhoud van een flesje) bevat 125 microgram latanoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstof met bekend effect

Een ml oogdruppels, oplossing bevat 0,2 mg benzalkoniumchloride en 6,34 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels)

De oplossing is een heldere, kleurloze vloeistof.

pH 6.4-7.0

Osmolaliteit 240-290 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie.

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk bij pediatrische patiënten met een verhoogde intraoculaire druk 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) aangetaste oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt wanneer Latanoprost EG 's avonds wordt toegediend.

Latanoprost EG mag niet vaker dan eenmaal daags worden toegediend aangezien werd aangetoond dat frequentere toediening het oogdrukverlagende effect vermindert.

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

Pediatrische populatie

Latanoprost EG oogdruppels kunnen bij pediatrische 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 beperkt (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oculair gebruik

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 werd voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, bijvoorbeeld blauwbruin, grijsbruin, geelbruin en groenbruin. In studies met latanoprost begint de kleurwijziging over het algemeen binnen de eerste 8 maanden van de behandeling, zelden gedurende het tweede of derde jaar, en werd 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 homogene blauwe ogen werd geen verandering waargenomen en bij patiënten met homogene grijze, groene of bruine ogen werd 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 aangetaste ogen uitbreidt, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Na het stoppen van de behandeling werd geen verdere toename van bruin irispigment geobserveerd. Tot op heden werd dit in klinische studies met geen enkel symptoom of pathologische verandering in verband gebracht.

Naevi en vlekjes van 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 de klinische studies. Op

basis van de klinische ervaring gedurende 5 jaar, bleek de toegenomen irispigmentatie geen negatieve klinische gevolgen te hebben en latanoprost kan verder toegediend worden als er irispigmentatie optreedt. De patiënten moeten echter regelmatig opgevolgd worden en als de klinische situatie dit verantwoordt, mag de behandeling met latanoprost stopgezet worden.

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch geslotenkamerhoekglaucoom, openkamerhoekglaucoom 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 geslotenkamerhoekglaucoom. Bijgevolg is het aanbevolen latanoprost met voorzorg te gebruiken bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring beschikbaar is.

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

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

Maculair oedeem werd gerapporteerd (zie rubriek 4.8) voornamelijk bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een scheur in het achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd maculair 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 met voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd maculair oedeem.

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

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

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

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

Pediatische populatie

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 PCG (primair congenitaal glaucoom) lijden, blijft chirurgie (bijv. trabeculotomie/goniotomie) de behandeling van eerste keus.

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat benzalkoniumchloride, dat vaak gebruikt wordt als bewaarmiddel in oftalmische producten. Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het punctaat keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaakt, dat het oogirritatie kan veroorzaken en dat het zachte contactlenzen verkleurt. Een zorgvuldig toezicht is vereist bij frequent of langdurig gebruik van latanoprost bij patiënten met droge ogen of bij aandoeningen waarbij het hoornvlies is aangetast. Contactlenzen kunnen benzalkoniumchloride absorberen. Deze dienen dus uitgenomen te worden alvorens latanoprost aan te brengen, maar kunnen na 15 minuten opnieuw aangedaan worden (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Latanoprost en zijn metabolieten kunnen overgaan in de moedermelk. Daarom mag Latanoprost EG niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven of moet de borstvoeding worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het oculaire 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. Getabelleerd overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn als volgt geclassificeerd volgens hun frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden:
Infecties en parasitaire aandoeningen:				Herpetische keratitis*§	
Zenuwstelselaandoening en			Hoofdpijn*, Duizeligheid*		
Oogaandoeningen:	Iris hyperpigmentatie; lichte tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie branderig gevoel, korrelig gevoel, jeuk, stekend gevoel en gevoel van vreemd lichaam); wijzigingen van de wimpers en de vellusharen van het ooglid (toename van de lengte, de dikte, de pigmentatie en het aantal wimpers)	Keratitis punctata, grotendeels zonder symptomen; blefaritis; oogpijn; fotofobie; conjunctivitis*	Oedeem van het ooglid; droge ogen; keratitis*; wazig zien; maculaoedeem waaronder cystoïd maculaoedeem*; uveïtis*	Iritis*; corneaoedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; verdonkering van de huid van de oogleden; pseudopemfigoïde van oculaire conjunctiva*§	Periorbitale en ooglidwijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidspleet

Hartaandoeningen:			Angina; hartklopping en*		Angina instabiel
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeninge n:			Astma*; dyspnoe*	Verergering van astma	
Maagdarmstelsel- aandoeningen			Misselijkheid*, braken*		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huidrash	Puritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeninge n			Myalgie*; artralgie*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis sen:			Borstpijn*		

*Bijwerkingen vastgesteld na het op de markt brengen

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

Bijwerkingen die gemeld werden bij oogdruppels die fosfaten bevatten:

Gevallen van verkalking van het hoornvlies werden zeer zelden gemeld bij gebruik van oogdruppels die fosfaten bevatten bij sommige patiënten met significant beschadigde hoornvliezen.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geen informatie is verstrekt.

d. Pediatriche populatie

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn geen andere oculaire bijwerkingen bekend indien een overdosis latanoprost wordt gegeven.

Als latanoprost per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn: Eén flesje 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 veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, warmteopstoten en zweten. Bij apen werd latanoprost gegeven als intraveneuze infusie in dosissen tot 500 microgram/kg zonder belangrijke effecten op het cardiovasculaire systeem.

Intraveneuze toediening van latanoprost bij apen werd in verband gebracht met voorbijgaande bronchoconstrictie. Echter, bij patiënten met matige bronchiale astma werd geen bronchoconstrictie geïnduceerd door latanoprost bij een lokale toediening in de ogen van zeven maal de klinische dosis van latanoprost.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antiglaucoombereidingen en miotica, prostaglandineanalogen,
ATC-code: S01EE01

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

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.

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 (dipivalylepinefrine), 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 bloedvoorkamerwaterbarrière.

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

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

Tijdens een kortdurende behandeling induceerde latanoprost geen 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.

Pediatrische populatie

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 intraoculaire druk (IOD) ten opzichte van de uitgangswaarde in week 12 van het onderzoek. De gemiddelde IOD-verlagingen waren vergelijkbaar in de latanoprost- en timololgroep. In alle onderzochte leeftijdsgroepen (0 tot < 3 jaar, 3 tot < 12 jaar en 12 tot 18 jaar oud) was de gemiddelde IOD-verlaging in week 12 in de latanoprostgroep vergelijkbaar met die in de timololgroep. De werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep 0 tot < 3 jaar waren niettemin gebaseerd op slechts 13 patiënten voor latanoprost en er werd geen relevante werkzaamheid aangetoond bij de 4 patiënten die de leeftijdsgroep 0 tot < 1 jaar oud in de klinische pediatrie studie vertegenwoordigden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken).

IOD-verlagingen bij patiënten in de primaire congenitale/infantiele glaucoom (PCG) subgroep waren vergelijkbaar in de latanoprost- en de timololgroep. De niet-PCG subgroep (d.w.z. juveniel openkamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) gaf vergelijkbare resultaten als de PCG subgroep.

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

Tabel: IOD-verlaging (mmHg) in week 12 per actieve behandelgroep en per initiële diagnose
--

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Gemiddelde uitgangswaarde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Verandering in week 12 t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -waarde vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Niet- PCG N=25	PCG N=26	Niet- PCG N=28
Gemiddelde uitgangswaarde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Verandering in week 12 t.o.v. gemiddelde uitgangswaarde [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -waarde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standaardfout (*standard error*).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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.

Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater ongeveer twee uur na topische toediening wordt bereikt. Bij de aap, wordt latanoprost, na topische toediening, vooral verspreid in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden. Slechts minieme hoeveelheden geneesmiddel bereiken het achterste segment.

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, geen of slechts een geringe biologische activiteit; ze worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine.

Pediatrische populatie

Een farmacokinetisch open-labelonderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrie patiënten (van geboorte tot < 18 jaar oud) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 50 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 piekplasmaconcentratie was 5 minuten na dosering in alle leeftijdsgroepen. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar bij pediatrie en volwassen patiënten en leidde niet tot accumulatie van latanoprostzuur in de systemische circulatie onder steady state-omstandigheden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als de systemische toxiciteit van latanoprost werd onderzocht bij 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. Bij dierproeven werden geen sensitiserende eigenschappen waargenomen met latanoprost.

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

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

In studies naar de chronische oculaire toxiciteit bleek toediening van latanoprost in een dosis van 6 microgram/oog per dag een toename van de ooglidpleet 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 bij omkeermutatietesten bij bacteriën, bij de genmutatietest in muizenlymphoma en bij de muizenmicronucleustest. Chromosoomafwijkingen werden in vitro bij humane lymfocyten waargenomen. Soortgelijke effecten werden gezien met prostaglandine F_{2α}, een natuurlijk voorkomende prostaglandine, wat 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 vertoonde geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid in dierproeven. In de embryotoxiciteitsstudie bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze dosissen (5, 50 en 250 microgram/kg per dag) latanoprost. Latanoprost had echter een embryoletaal effect bij konijnen aan dosissen van 5 microgram/kg per dag en hoger.

De dosis van 5 microgram/kg per dag (ongeveer 100 maal de klinische dosis) veroorzaakte significante embryofoetale 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

Benzalkoniumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Dinatriumfosfaat
Natriumchloride
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In-vitrostudies hebben aangetoond dat precipitatie plaatsvindt indien thiomersalbevattende oogdruppels worden gemengd met latanoprost. Als dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 2 jaar

Houdbaarheid na opening van de verpakking: 4 weken

Na eerste opening van de fles: bewaren beneden 25 °C. Vier weken na de eerste opening dient dit product weggegooid te worden, zelfs als het niet volledig werd opgebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 - 8°C).

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE-flesje met LDPE-druppelaar en manipulatieveilige HDPE-schroefdop.

Elke fles bevat 2,5 ml oogdruppeloplossing overeenkomend met ongeveer 80 druppels oplossing.

Verpakkingsgrootten: 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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE381525

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2010

Datum van laatste verlenging: 11 april 2013

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2022

Datum van herziening van de tekst: 06/2022