

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xalatan 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppels, oplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect

Benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml is als bewaarmiddel 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 pediatrische patiënten met een verhoogde IOD en juveniel glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

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

Xalatan 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

Xalatan oogdruppels, oplossing kunnen worden gebruikt bij pediatrische patiënten in dezelfde dosering als bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor te vroeg geboren zuigelingen (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, moet men, om een eventuele systemische absorptie te beperken, de traanzak gedurende 1 minuut 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 aangedaan worden.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor latanoprost 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, bijvoorbeeld blauwbruin, grijsbruin, geelbruin of 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 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 waargenomen. Tot op heden is de verandering in klinische studies 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 Xalatan 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 Xalatan stopgezet worden.

Er is beperkte ervaring met Xalatan bij chronisch gesloten-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom van pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met Xalatan bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of inflammatoire oogziekten. Xalatan heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van gesloten-kamerhoekglaucoom. Bijgevolg is het aanbevolen Xalatan met voorzorg te gebruiken bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring beschikbaar is.

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

Xalatan moet met voorzorg 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 prostaglandine-analogen 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). Xalatan 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 Xalatan met voorzorg 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-marketing-surveillance. 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 Xalatan 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.

Bewaarmiddel

Xalatan bevat benzalkoniumchloride, dat vaak gebruikt wordt als bewaarmiddel in oftalmische 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. Deze dienen dus uitgenomen te worden alvorens Xalatan aan te brengen, maar kunnen na 15 minuten opnieuw aangedaan worden (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 zuigelingen (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 eerstekeusbehandeling.

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

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 IOD na concomitante oftalmische toediening van twee prostaglandine-analogen. Daarom is het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingZwangerschap

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 Xalatan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Latanoprost en diens metabolieten kunnen worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mag Xalatan 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

Xalatan heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. 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 Bijwerkingena. 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. Getabelleerd overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn als volgt geënclassificeerd 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 (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*§	
Zenuwstelsela aandoeningen			Hoofdpijn*; duizeligheid*		
Oogaandoenin gen	Iris hyperpigme ntatie; lichte tot matige conjunctival e 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; conjunctiviti s*	Oedeem van het ooglid; droge ogen; keratitis*; wazig zien; macula-oedeem waaronder cystoïd macula- oedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea- oedeem*; cornea -erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseer de huidreactie op de oogleden; verdonkerin g van de huid van de oogleden; pseudo- pemfigoïde van oculaire conjunctiva* §	Periorbitale en ooglid- wijzigingen die aanleiding geven tot een verdieping van de ooglidsplee t
Hartaandoenin gen			Angina pectoris; hartkloppingen*		Angina pectoris instabiel
Ademhalingsst elsel-, borstkas- en mediastinumaa ndoeningen			Astma*; dyspnoe*	Verergering van astma;	

Maagdarmstel selaandoening en			Misselijkheid*; braken*		
Huid- en onderhuidaand oeningen			Huidrash	Puritus	
Skeletspierstel sel- en bindweefselaa ndoeningen			Myalgie*; artralgie*		
Algemene aandoeningen en toedieningspla atsstoornissen			Borstpijn*		

*Bijwerkingen vastgesteld na het op de markt brengen
 §Frequentie van bijwerkingen bepaald met behulp van “de regel van 3”

Gevallen van verkalking van het hoornvlies werden zeer zelden gemeld bij gebruik van oogdruppels, oplossing die fosfaten bevatten bij bepaalde patiënten met significant beschadigde hoornvliesen.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geen informatie is verstrekt.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Als Xalatan per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie zinvol 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 veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, warmteopstoten 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 lokale toediening in de ogen van zeven maal de klinische dosis van Xalatan.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oftalmologica; antiglaucompreparaten en miotica, prostaglandine-analogen. ATC-code: S01EE01

De actieve stof latanoprost, een prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analoog, is een selectieve prostaanoïd-FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. De reductie van de IOD 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 Xalatan 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 cholinergische agonisten (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 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 patiënten

De werkzaamheid van Xalatan 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 voor te vroeg geboren zuigelingen (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 (bijv. 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 (zie tabel) en hield aan tijdens de gehele onderzoeksperiode van 12 weken, net als bij volwassenen:

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 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.

Distributie

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.

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

Pediatrie patiënten

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

De oculaire zowel 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 1.000. Intraveneuze toediening van hoge dosissen latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, aan niet-genarcotiseerde apen bleek de ademhalingssnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven werden geen sensitiserende eigenschappen waargenomen met latanoprost.

In het oog zijn 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). 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 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 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 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 had in dierproeven geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. In de embryotoxiciteitsstudie bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze dosissen (5, 50 en 250 microgram/kg per dag) latanoprost. Echter, latanoprost had een embryolethaal 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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In vitro studies hebben aangetoond dat precipitatie plaatsvindt indien thiomersalbevattende oogdruppels worden gemengd met Xalatan. Als dergelijke geneesmiddelen worden gebruikt moeten de oogdruppels met een interval van ten minste vijf minuten worden geïnstilleerd.

6.3 Houdbaarheid

Voor eerste opening: 2 jaar.

Na eerste opening van de fles: vier weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (5 ml) met druppelpipet van polyethyleen met een schroefdop met veiligheidsdop van polyethyleen.

Elke fles met druppelpipet bevat 2,5 ml oogdruppels, oplossing overeenkomend met circa 80 druppels.

Verpakkingsgroottes: 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

Viatrix Healthcare, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

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

BE183967

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/06/1997

Datum van laatste verlenging: 05/06/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Datum van goedkeuring: 12/2023

