


Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2203 Pag. 1 van 11

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Een oogdruppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstof met bekend effect: Benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml.

Elke fles van 2,5 ml bevat 5,9647 mg natrium.

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 mOsmol/kg

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoek-glaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (inclusief ouderen).

Verlaging van de verhoogde IOD bij pediatrische patiënten met een verhoogde oogdruk en glaucoom bij pediatrische patiënten.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Volwassenen (inclusief ouderen):*


De aanbevolen behandeling is eenmaal daags één oogdruppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt als Latanoprost Auro 's avonds wordt toegediend.

Latanoprost Auro mag 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 volgens het normale doseringsschema.

#### *Pediatrische patiënten*

Latanoprost Auro oogdruppels, oplossing 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 zeer beperkt (zie rubriek 5.1).

Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2203      Pag. 2 van 11

### Wijze van toediening

Zoals bij alle oogdruppels wordt, om eventuele systemische absorptie te verminderen, aanbevolen de traanbuis gedurende een minuut dicht te drukken ter hoogte van de mediale canthus (punctum oclusie). Dit dient meteen na instillatie van elke druppel te gebeuren.

Contactlenzen dienen vóór instillatie van de oogdruppels te worden verwijderd en kunnen na 15 minuten weer worden ingebracht.

Indien meer dan één geneesmiddel voor oculaire toediening wordt gebruikt, moeten de middelen met een interval van ten minste vijf 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 Auro kan de oogkleur geleidelijk veranderen doordat het de hoeveelheid pigment in de iris verhoogt. Voordat met de behandeling wordt begonnen dienen patiënten te worden geïnformeerd over de kans dat er een blijvende verandering in de oogkleur optreedt. Unilaterale behandeling kan leiden tot permanente heterochromie.

Deze oogkleurverandering is voornamelijk waargenomen bij patiënten met een iris met een gemengde kleur, bv. blauwbruin, grijsbruin, geelbruin en groenbruin. In onderzoek met latanoprost begon de verandering meestal binnen de eerste 8 maanden van de behandeling, zelden tijdens het tweede of derde jaar en is niet waargenomen na het vierde jaar van de behandeling. De progressiesnelheid van de irispigmentatie neemt af met de tijd en is stabiel gedurende vijf jaar. Het effect van de toegenomen pigmentatie na vijf jaar is niet beoordeeld. In een open onderzoek van 5 jaar naar de veiligheid van latanoprost ontstond irispigmentatie bij 33% van de patiënten (zie rubriek 4.8). De kleurverandering van de iris is in de meeste gevallen gering en wordt vaak niet klinisch waargenomen. De incidentie bij patiënten met een iris van gemengde kleur varieerde van 7 tot 85%, met de hoogste incidentie bij geelbruine irissen. Bij patiënten met homogeen blauwe ogen is geen verandering waargenomen en bij patiënten met homogeen grijze, groene of bruine ogen is de verandering slechts zelden waargenomen.

De kleurverandering is het gevolg van een verhoogde hoeveelheid melanine in de stromale melanocyten van de iris en niet van een toegenomen aantal melanocyten. Bij aangedane ogen spreidt de bruine pigmentatie rond de pupil zich gewoonlijk concentrisch uit naar de periferie, maar de gehele iris of delen ervan kunnen bruiner worden. Na staken van de behandeling werd geen verdere toename van het bruine irispigment waargenomen. Het is in klinisch onderzoek tot op heden niet in verband gebracht met enig symptoom of pathologische veranderingen.

Door de behandeling werden de naevi of vlekjes van de iris niet beïnvloed. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is in klinisch onderzoek niet waargenomen. Op basis van 5 jaar klinische ervaring is niet aangetoond dat toegenomen irispigmentatie negatieve klinische gevolgen heeft en de behandeling met Latanoprost Auro kan worden voortgezet als irispigmentatie ontstaat. De patiënten dienen echter regelmatig gecontroleerd te worden en als de klinische situatie dit vereist kan de behandeling met Latanoprost Auro worden gestaakt.

Er is beperkte ervaring met Latanoprost Auro bij chronisch nauwe-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom bij patiënten met pseudofakie en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met Latanoprost Auro bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of inflammatoire oogaandoeningen. Latanoprost Auro heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring met acute aanvallen

<b>Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing</b>	<b>RVG 102633</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2203      Pag. 3 van 11

van nauwe-kamerhoekglaucoom. Daarom wordt aanbevolen Latanoprost Auro in deze omstandigheden met voorzichtigheid te gebruiken totdat er meer ervaring is verkregen.

Er zijn beperkte onderzoeksgegevens over het gebruik van Latanoprost Auro tijdens de peri-operatieve periode van cataractoperaties. Bij deze patiënten dient Latanoprost Auro met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Latanoprost Auro dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in gevallen van herpes simplex keratitis en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een terugkerende herpetische keratitis specifiek geassocieerd met prostaglandine analogen.

Er is melding gemaakt van macula-oedeem (zie rubriek 4.8), vooral bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem (zoals diabetische retinopathie en retinale veneuze occlusie). Latanoprost Auro moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem.

Bij patiënten met een bekende gevoeligheid voor risicofactoren voor iritis/uveïtis kan Latanoprost Auro met voorzichtigheid worden gebruikt.

Er is beperkte ervaring met astmapatiënten, maar nadat het middel in de handel is gebracht zijn enkele gevallen van verergerde astma en/of dyspneu gemeld. Astmapatiënten dienen daarom met voorzichtigheid te worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan, zie ook rubriek 4.8.

Er is periorbitale huidverkleuring waargenomen, in de meeste gevallen bij Japanse patiënten. De ervaring tot nu toe toont aan dat periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen herstelde terwijl de behandeling met Latanoprost Auro werd voortgezet.


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

#### Conserveermiddel

Dit middel 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

#### Contact lenzen

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

Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2203      Pag. 4 van 11	

#### Pediatrische patiënten

Efficiëntie en veiligheidsgegevens over de leeftijdsgroep < 1 jaar (4 patiënten) zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er is geen data beschikbaar over premature baby's (minder dan 36 weken zwangerschapsduur).

Bij kinderen van 0 tot <3 jaar oud die met namen leiden aan PCG (Primaire Congenitaal Glaucoom), blijft een operatieve ingreep (bijvoorbeeld trabeculotomy/goniotomy) de behandeling van eerste keus.

Lange termijn veiligheid bij kinderen is nog niet vastgesteld.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is onvoldoende onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is melding gemaakt van paradoxe verhogingen van de intra-oculaire druk gemeld na gelijktijdige oftalmische toediening van twee prostaglandine-analogen. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandines, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De veiligheid van dit geneesmiddel voor gebruik tijdens zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Het middel heeft mogelijk schadelijke farmacologische effecten op het verloop van de zwangerschap, de ongeborene of de neonat. Daarom mag Latanoprost Auro niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Latanoprost Auro en zijn metabolieten kunnen in de moedermelk overgaan en daarom mag Latanoprost Auro niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven of dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt.

##### Vruchtbaarheid

Latanoprost bleek in dierstudies geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3) te hebben.

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


Latanoprost Auro 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 tijdelijk wazig zien. Totdat dit is opgelost, moeten de patiënten niet te rijden of machines te gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel


De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het oculaire systeem. In een open onderzoek van 5 jaar naar de veiligheid van latanoprost ontstond irispigmentatie bij 33% van de patiënten (zie 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard en treden op na toediening.

##### b. Tabel met bijwerkingen

Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2203 Pag. 5 van 11

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ), *vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), *soms* ( $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ ), *zelden* ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1000$ ), *zeer zelden* ( $<1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaan-klasse	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*	ooglidooedeem; droge ogen; keratitis*; wazig zien; maculaooedeem waaronder cystoïd maculaooedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea-oedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiasis*; distichiasis; iriscyste*§; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; donkere verkleuring van de huid van de oogleden; pseudopemfigoïd van oculaire conjunctiva*§	periorbitale en ooglidwijzigingen resulterend in een diepere ooglidplooi (sulcus)
Hartaandoeningen			angina pectoris; hartkloppingen*		angina pectoris instabiel
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			astma*; dyspnoe*	verergering van astma	
Maagdarmstelselaandoeningen			Misselijkheid, braken		

<b>Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing</b>	<b>RVG 102633</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2203      Pag. 6 van 11

Huid- en onderhuidaandoeningen			huiduitslag	pruritus	
Skeletspierstelsel- 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 korte termijn klinische onderzoeken (< 12 weken), van 93 (25 en 68) pediatriche patiënten was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar aan dat van volwassenen en werden geen nieuwe bijwerkingen ontdekt. De korte termijn veiligheidsprofielen bij de verschillende pediatriche subgroepen waren ook vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker voorkomen bij de pediatriche populatie dan bij volwassenen 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 ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).


### **4.9 Overdosering**

Behalve oogirritatie en conjunctivale hyperemie zijn na overdosering van Latanoprost Auro geen andere oculaire bijwerkingen bekend.

#### Behandeling

Als Latanoprost Auro per ongeluk wordt ingenomen kan onderstaande informatie nuttig 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, opvliegingen en transpireren. Apen kregen een intraveneuze infusie van latanoprost in doseringen tot 500 microgram/kg zonder belangrijke effecten op het cardiovasculaire systeem.

Intraveneuze toediening van latanoprost bij apen is in verband gebracht met voorbijgaande bronchoconstrictie. Bij patiënten met matige bronchiale astma veroorzaakte latanoprost echter geen bronchoconstrictie bij lokale toediening in de ogen bij een dosis die zeven maal zo hoog was als de klinische dosis Latanoprost Auro.

Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2203      Pag. 7 van 11

Bij overdosering van Latanoprost Auro dient de behandeling symptomatisch te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucoompreparaten en miotica, prostaglandine-analogen, ATC-code: S01EE01

Het werkzame bestanddeel latanoprost, een prostaglandine F<sub>2α</sub>-analoog, is een selectieve prostanoïde FP-receptorantagonist die de intra-oculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te vergroten. De verlaging van de intra-oculaire druk bij de mens begint ongeveer drie tot vier uur na toediening en het maximale effect wordt na acht tot twaalf uur bereikt. De drukverlaging blijft ten minste 24 uur gehandhaafd.

Onderzoek bij dieren en mensen geeft aan dat het belangrijkste werkingsmechanisme een toegenomen uveosclerale afvoer is, hoewel bij de mens ook enige toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de uitstroomweerstand) is gemeld.

De belangrijkste onderzoeken hebben aangetoond dat Latanoprost Auro effectief is als monotherapie. Bovendien is er klinisch onderzoek gedaan waarin combinatiebehandelingen zijn onderzocht. Dit waren o.a. onderzoeken die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie met bèta-adrenerge antagonisten (timolol). Kortdurend onderzoek (1 of 2 weken) geeft aan dat het effect van latanoprost additief is in combinatie met adrenerge agonisten (dipivalylepinefrine), orale carboanhydraseremmer (acetazolamide) en in ieder geval gedeeltelijk additief is met cholinerge agonisten (pilocarpine). Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat latanoprost geen significant effect heeft op de productie van kamerwater. Latanoprost Auro bleek geen effect te hebben op de bloed-kamerwaterbarrière.

In onderzoek bij apen heeft latanoprost bij klinische doseringen geen of een verwaarloosbaar effect op de intra-oculaire bloedcirculatie. Bij lokale behandeling kan echter lichte tot matige conjunctivale of episclerale hyperemie ontstaan.

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


Tijdens een kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen lekkage van fluoresceïne in het achterste segment van pseudofake ogen bij de mens.

In klinische doseringen bleek latanoprost geen significante farmacologische effecten te hebben op het cardiovasculaire of respiratoire systeem.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Latanoprost 50 microgram/ml oogdruppels bij pediatrie patiënten < 18 jaar oud werd aangetoond in een 12 weken durend, dubbelblind klinisch onderzoek waarbij latanoprost vergeleken werd met timolol bij 107 patiënten met de diagnose oculaire hypertensie en glaucoom bij pediatrie patiënten. Neonaten moesten tenminste 36 weken zwangerschapsduur hebben gehad. Patiënten kregen latanoprost 50 mcg/ml eenmaal per dag of timolol 0,5% (eventueel 0,25% voor deelnemers jonger dan 3 jaar oud) tweemaal per dag. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de gemiddelde daling van de intraoculaire druk (IOD) ten opzichte van de baseline in week 12 van het



<b>Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing</b>	<b>RVG 102633</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2203      Pag. 8 van 11

onderzoek. De gemiddelde IOD daling in de latanoprost en timolol groep waren vergelijkbaar. Bij alle onderzochte leeftijdsgroepen (0 tot <3 jaar, 3 tot < 12 jaar en 12 tot 18 jaar) was de gemiddelde IOD vermindering in week 12 in de latanoprost groep gelijk aan die van de timolol groep. De werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep van 0 tot < 3 jaar werd gebaseerd op slechts 13 patiënten voor de latanoprost groep en er werd geen relevante werkzaamheid aangetoond bij de 4 patiënten die de leeftijdsgroep 0 tot < 1 jaar representeerde in het pediatrisch onderzoek. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature baby's (minder dan 36 weken zwangerschapsduur).

IOP-dalingen onder proefpersonen in de primaire congenitale/infantiele glaucoom (PCG) subgroep waren gelijk tussen de latanoprost groep en de timolol groep. De niet-PCG (juvenile openhoekglaucoom, afaak glaucoom) subgroep toonde vergelijkbare resultaten aan als bij de PCG subgroep.

Het effect op de IOD werd waargenomen 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 vermindering (mmHg) in week 12 bij de actieve behandelingsgroep en baseline diagnose**

	<b>Latanoprost N=53</b>		<b>Timolol N=54</b>	
Baseline gemiddelde (SF)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Verandering in week 12 ten opzichte van het baseline gemiddelde † (SF)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -waarde vs timolol	0,2056			
-	<b>PCG N=28</b>	<b>Geen-PCG N=25</b>	<b>PCG N=26</b>	<b>Geen-PCG N=28</b>
Baseline gemiddelde (SF)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Verandering in week 12 ten opzichte van het baseline gemiddelde † (SF)	-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	-	-

SF: standaardfout.

† Aangepaste raming gebaseerd op een analyse van het (ANCOVA) covariantiemodel.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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


De pro-drug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en al het geneesmiddel dat in het kamerwater terecht komt wordt tijdens de passage door de cornea gehydrolyseerd.

### Distributie

Onderzoek bij de mens geeft aan dat de maximale concentratie in het kamerwater ongeveer twee uur na lokale toediening wordt bereikt. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost voornamelijk in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden gedistribueerd. Slechts zeer geringe hoeveelheden van het geneesmiddel bereiken het achterste segment.

### Biotransformatie en eliminatie



Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2203      Pag. 9 van 11

Er is praktisch geen metabolisme van het zuur van latanoprost in het oog. Het belangrijkste metabolisme vindt plaats in de lever. De halfwaardetijd in het plasma is 17 minuten bij de mens. De belangrijkste metabolieten, de 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranor-metabolieten, hebben in dieronderzoek geen of slechts een zwakke biologische activiteit en worden voornamelijk in de urine uitgescheiden.

#### Pediatrische patiënten

Een open-label farmacokinetische studie naar plasma latanoprost-concentraties werd uitgevoerd onder 22 volwassenen en 25 kinderen (vanaf de geboorte tot <18 jaar) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met 50 mcg/ml latanoprost, dagelijks een druppel in elk oog gedurende minimaal 2 weken. De systemische blootstelling aan latanoprostzuur was ongeveer 2 keer hoger in 3 tot <12-jarigen en zes-maal hoger bij kinderen <3 jaar oud in vergelijking met volwassenen, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen werd gehandhaafd (zie rubriek 4.9). De mediane tijd om de piekplasmaconcentratie te bereiken was 5 minuten na toediening in alle leeftijdsgroepen. De mediane plasma-eliminatie halfwaardetijd was kort (<20 minuten), vergelijkbaar voor pediatrische en volwassen patiënten, en leidde niet tot accumulatie van latanoprostzuur in de systemische circulatie onder steady-state condities.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij diverse diersoorten zijn zowel de oculaire als de systemische toxiciteit van latanoprost onderzocht. In het algemeen wordt latanoprost goed verdragen, met een veiligheidsmarge tussen de klinische oculaire dosis en de systemische toxiciteit van minimaal een factor 1000. Hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosering/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend aan onverdoofde apen, bleken de ademhalingsnelheid te verhogen, waarschijnlijk door een kortdurende bronchoconstrictie. Bij dieronderzoek bleek latanoprost geen sensibiliserende eigenschappen te hebben.

Er zijn in het oog geen toxische effecten ontdekt met doses tot 100 microgram/oog/dag bij konijnen of apen (de klinische dosis is ongeveer 1,5 microgram/oog/dag). Bij apen bleek latanoprost echter een toegenomen pigmentatie van de iris te veroorzaken.


Het mechanisme van de toegenomen pigmentatie lijkt stimulering van de melanineproductie in de melanocyten van de iris te zijn, waarbij geen proliferatieve veranderingen werden waargenomen. De verandering in de kleur van de iris kan blijvend zijn.

In onderzoek naar de chronische oculaire toxiciteit bleek toediening van latanoprost 6 microgram/oog/dag ook een toename van de palpebrale fissuur te veroorzaken. Dit effect is reversibel en treedt op bij doseringen boven het klinische dosisniveau. Het effect is bij de mens niet waargenomen.

Latanoprost gaf negatieve uitkomsten in reverse-mutatietesten bij bacteriën, de genmutatietest in muizenlymfoom en de micronucleustest bij muizen. *In-vitro* werden chromosoomafwijkingen waargenomen in humane lymfocyten. Soortgelijke effecten werden waargenomen met prostaglandine F<sub>2α</sub>, een van nature voorkomend prostaglandine en dit geeft aan dat dit een klasse-effect is.

Bijkomende onderzoeken naar de mutageniciteit op de ongeplande DNA-synthese *in-vitro* en *in-vivo* bij de rat waren negatief en geven aan dat latanoprost niet mutageen is. Onderzoek naar de carcinogeniciteit bij muizen en ratten was negatief.

Bij dieronderzoek bleek latanoprost geen effect te hebben op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit. Bij onderzoek naar de embryotoxiciteit bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze doses (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Latanoprost veroorzaakte echter wel embryoletale effecten bij konijnen in doseringen van 5 microgram/kg/dag en daarboven.

Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing	RVG 102633	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2203	Pag. 10 van 11

De dosis van 5 microgram/kg/dag (ongeveer 100 maal de klinische dosis) veroorzaakte een aanzienlijke embryofoetale toxiciteit, die gekenmerkt werd door een toegenomen incidentie van late resorptie en abortus en een verminderd foetaal gewicht.

Er is geen teratogeen potentieel waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumfosfaat  
Natriumchloride  
Gezuiverd water

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

*In-vitro* onderzoek heeft aangetoond dat er een neerslag ontstaat als oogdruppels met thiomersal gemengd worden met Latanoprost Auro. Als deze geneesmiddelen worden gebruikt moeten de oogdruppels met een tussenpoos van ten minste vijf minuten worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 2 jaar  
Houdbaarheid na openen van de verpakking: 4 weken

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Bewaar het flesje in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.  
Nadat het flesje voor het eerst geopend is: bewaren beneden 25°C. Vier weken nadat dit product is geopend dient het te worden weggegooid, ook als het niet volledig gebruikt is.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE flesje met HDPE schroefdop.

Elk flesje bevat 2,5 ml oogdruppels, overeenkomend met ongeveer 80 druppels oplossing.


Verpakkingsgrootten: 1x 2,5 ml, 3x 2,5 ml en 6x 2,5 ml  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

<b>Latanoprost Auro 50 microgram/ml, oogdruppels, oplossing</b>	<b>RVG 102633</b>	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>		Rev.nr. 2203 Pag. 11 van 11

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

Latanoprost Auro 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing RVG 102633.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 2010

Datum van laatste hernieuwing: 5 juni 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 30 maart 2022