

## Gerenvooidere versie

# LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

## MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 1

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost 50 microgram/ml Teva, oogdruppels, oplossing.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oogdruppel oplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Een druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Benzalkoniumchloride 0,2 mg/ml.

Fosfaten 6,43 mg/ml (natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat 4,60 mg/ml, dinatriumwaterstoffosfaat 4,74 mg/ml) (zie rubriek 4.8).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

De oplossing is een vrijwel heldere, kleurloze vloeistof.

pH 6,4-7,0

Osmolaliteit 240-290 mOsm/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van een verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (inclusief ouderen).

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk bij pediatrie 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 oogdruppel in het (de) aangedane oog (ogen). Een optimaal effect wordt bereikt als Latanoprost 50 microgram/ml Teva 's avonds wordt toegediend.

## Gerenvooidere versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 maart 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Latanoprost 50 microgram/ml Teva 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 50 microgram/ml Teva 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 zeer beperkt (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Oculair gebruik

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.

Als er meerdere plaatselijk werkende oftalmische geneesmiddelen worden gebruikt moeten deze ten minste vijf minuten na elkaar worden toegediend.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Latanoprost 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

**LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 maart 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

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 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 worden gestaakt.

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch nauwe-kamerhoekglaucoom, open-kamerhoekglaucoom bij patiënten met pseudofakie en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom, inflammatoire oogaandoeningen. Latanoprost heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring met acute aanvallen van nauwe-kamerhoekglaucoom. Daarom wordt aanbevolen latanoprost in deze omstandigheden met voorzichtigheid te gebruiken totdat er meer ervaring is verkregen.

Er zijn beperkte onderzoeksgegevens over het gebruik van latanoprost tijdens de perioperatieve periode van cataractoperaties. Bij deze patiënten dient latanoprost met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van herpetische keratitis en dient te worden vermeden in het geval van actieve herpes simplex gerelateerde keratitis en bij patiënten met een geschiedenis van terugkerende herpetische keratitis die specifiek geassocieerd is met prostaglandine analogen.

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 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 met voorzichtigheid worden gebruikt.

## Gerenvooidere versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 4

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 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.

#### *Benzalkoniumchloride*

Latanoprost 50 microgram/ml Teva bevat benzalkoniumchloride, dat algemeen gebruikt wordt als conserveermiddel in oogheelkundige producten.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen (zie rubriek 4.2).

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Latanoprost 50 microgram/ml Teva 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.

#### *Pediatrische patiënten*

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid in de leeftijdsgroep < 1 jaar oud (4 patiënten) zijn zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur van minder dan 36 weken).

Bij kinderen van 0 tot <3 jaar oud die hoofdzakelijk aan 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.

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

Er zijn geen afdoende gegevens over geneesmiddeleninteractie beschikbaar.

Er is melding gemaakt van paradoxale verhogingen van de intraoculaire 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.

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

## Gerenvooider versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 5

#### 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 niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

Latanoprost 50 microgram/ml Teva heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals alle oogpreparaten kan instillatie van oogdruppels leiden tot tijdelijk wazig zien. Patiënten mogen niet autorijden of machines bedienen tot dit weer verdwenen is.

#### 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

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  $<1/1000$ ) en zeer zelden ( $<1/10.000$ ), niet bekend (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*§	
Zenuwstelsel- aandoeningen			Hoofdpijn*; duizeligheid*		

**Gerenvooide versie**

**LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 maart 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

Oogaandoeningen	Iris hyperpigmentatie; milde tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en vreemdlichaamgevoel); verandering en 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*	Ooglidoedeem; droge ogen; keratitis*; wazig zien; maculaoedeem waaronder cystoïd maculaoedeem*; 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	
Maagdarmsstelselaandoeningen			Misselijkheid, braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag	Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			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"

Fosfaten

Zeer zelden zijn bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigd hoornvlies gevallen van verkalking van het hoornvlies gemeld bij het gebruik van fosfaat bevattende oogdruppels.

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is geen informatie beschikbaar.

d) Pediatriche patiënten

In twee klinische kortetermijnonderzoeken ( $\leq 12$  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

## Gerenvooidere versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 7

pediatrische subgroepen (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker bij de pediatrische populatie dan bij volwassenen werden opgemerkt, zijn: nasofaryngitis en pyrexie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

#### Symptomen

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

#### Behandeling

Als latanoprost per ongeluk wordt ingenomen kan onderstaande informatie nuttig zijn: Een flacon 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 veroorzaakte 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 zevenmaal zo hoog was als de klinische dosis latanoprost.

Bij overdosering van latanoprost dient de behandeling symptomatisch te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oftalmologica: 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 intraoculaire druk verlaagt door de afvoer van kamerwater te vergroten. De verlaging van de intraoculaire 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.

## **Gerenvooiderde versie**

### **LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing**

#### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 11 maart 2022**

**Bladzijde : 8**

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 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 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 intraoculaire 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 lenseextractie 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 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).



## Gerenvooidere versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 9

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 en hield aan tijdens de gehele onderzoeksperiode van 12 weken, net als bij volwassenen:

	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)	
p-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)
p-waarde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standaardfout (standard error).

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Latanoprost (molecuulgewicht 432,58) is een isopropylester 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

## Gerenvooidere versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 10

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.

#### *Pediatische patiënten*

Een farmacokinetisch open-labelonderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatische patiënten (van geboorte tot < 18 jaar oud) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 50 mcg/ml dagelijks één druppel in elk oog gedurende minimaal 2 weken. De systemische blootstelling aan latanoprostzuur was ongeveer twee keer hoger bij kinderen van 3 tot < 12 jaar oud en zes keer hoger bij kinderen < 3 jaar oud in vergelijking met volwassenen, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen werd behouden (zie rubriek 4.9). De mediane tijd tot piek plasmaconcentratie was 5 minuten na dosering in alle leeftijdsgroepen. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar bij pediatische 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

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.

## Gerenvooide versie

### LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing

#### MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 11 maart 2022

Bladzijde : 11

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.

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  
Dinatriumwaterstoffosfaat  
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. 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 de eerste opening van de verpakking: 4 weken

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Bewaar het flesje in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **Gerenvooide versie**

### **LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA oogdruppels, oplossing**

#### **MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 11 maart 2022**

**Bladzijde : 12**

Nadat het flesje voor het eerst geopend is: bewaren beneden 25°C. Vier weken nadat dit flesje 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 102637

### **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 verlenging: 7 juni 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 16 maart 2022

**Gerenvoieerde versie**

**LATANOPROST 50 MICROGRAM/ML TEVA**  
**oogdruppels, oplossing**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 maart 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

0322.11v.LD