

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik</i>	<i>DE/H/8026</i> <i>RVG 134766</i>	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oogdruppeloplossing bevat 50 microgram latanoprost.

Eén oogdruppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E339) 8,3 mg/ml.

Dinatriumwaterstoffosfaatdodecahydraat (E339) 4,8 mg/ml.

Dit medicijn bevat 6,3 mg fosfaten per ml, overeenkomend met ongeveer 0,24 mg/druppel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik.

De oplossing is een heldere of lichtgele vloeistof.

pH: 5,5 tot 6,5

Osmolaliteit: 270 tot 330 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 of 12

Latanoprost moet niet vaker dan éénmaal 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 zoals gebruikelijk.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar met de formulering van dit medicijn.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Zoals bij alle oogdruppels wordt aanbevolen om de traanzak ter hoogte van de mediale canthus (punctale occlusie) gedurende een minuut dicht te drukken om de mogelijke systemische resorptie te verminderen. Dit dient onmiddellijk na instillatie van iedere druppel te gebeuren.

Contactlenzen dienen vóór instillatie van de oogdruppels te worden uitgenomen en mogen na 15 minuten weer worden ingezet.

In geval er meer dan 1 topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een interval van tenminste vijf minuten worden geïnstilleerd.

Een verpakking voor éénmalig gebruik bevat voldoende oogdruppeloplossing om beide ogen te behandelen.

Alleen voor éénmalig gebruik.

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. De oplossing uit één individuele verpakking voor éénmalig gebruik moet onmiddellijk na opening worden gebruikt voor toediening aan het/de aangetaste oog/ogen. Omdat steriliteit niet kan worden gehandhaafd nadat de individuele verpakking voor éénmalig gebruik is geopend, moet alle resterende inhoud onmiddellijk na toediening worden weggegooid.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd:

- om contact tussen de druppelaar en het oog of de oogleden te vermijden,
- om de oogdruppeloplossing onmiddellijk te gebruiken na de eerste opening van de verpakking voor éénmalig gebruik en om de verpakking voor éénmalig gebruik na gebruik weg te gooien.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Latanoprost kan de kleur van het oog geleidelijk veranderen door de hoeveelheid bruin pigment in de iris te vergroten. Voordat de behandeling wordt ingesteld dienen patiënten te worden geïnformeerd omtrent de mogelijkheid van een permanente verandering van de kleur van het oog. Enkelzijdige behandeling kan resulteren in permanente heterochromie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		

Deze verandering van de kleur van het oog is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, dus blauwbruin, grijsbruin, groenbruin of geelbruin. In studies met latanoprost begint de verandering meestal binnen de eerste acht maanden van de behandeling, wordt zelden gezien gedurende het tweede of derde jaar en is niet waargenomen na het vierde behandeljaar. De progressiesnelheid van de irispigmentatie neemt af in de loop van de tijd en is stabiel voor vijf jaar. Het effect van de toegenomen irispigmentatie na vijf jaar is niet geëvalueerd. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie (zie rubriek 4.8). De mate van verkleuring van de iris is in het merendeel van de gevallen gering en wordt vaak niet klinisch waargenomen. De incidentie bij patiënten met irissen met een gemengde kleur varieerde van 7 tot 85%, waarbij de hoogste incidentie voorkomt bij geelbruine irissen. Bij patiënten met homogene blauwe ogen is er geen verandering waargenomen en bij patiënten met homogene grijze, groene of bruine ogen is de verandering slechts zelden waargenomen.

De kleurverandering is het gevolg van een verhoogde melanine-inhoud van de stromale melanocyten in de iris en niet van een toename van het aantal melanocyten. Typerend 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. Er is geen verdere toename van de bruine iris pigmentatie waargenomen na het stoppen van de behandeling. Het wordt tot op heden niet in verband gebracht met enig symptoom of pathologische veranderingen in klinische studies.

Naevi en vlekjes van de iris zijn niet beïnvloed door de behandeling. Accumulatie van pigment in het trabeculaire netwerk of elders in de voorste oogkamer is niet waargenomen in klinische studies. Op basis van 5 jaar klinische ervaring, is niet aangetoond dat toegenomen irispigmentatie negatieve klinische gevolgen heeft en dat latanoprost kan worden voortgezet als de irispigmentatie aanhoudt. De patiënten dienen echter regelmatig te worden gecontroleerd en als de klinische toestand dit vereist, dient de latanoprost behandeling te worden stopgezet.

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch nauwekamerhoekglaucoom, openkamerhoekglaucoom bij pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom, of bij inflammatoire oogaandoeningen of congenitaal glaucoom. Latanoprost heeft geen of weinig effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van nauwekamerhoekglaucoom. Er wordt daarom aangeraden om latanoprost met voorzichtigheid bij deze aandoeningen te gebruiken totdat meer ervaring is verkregen.

Er zijn beperkte gegevens uit studies over het gebruik van latanoprost tijdens de peri-operatieve periode van cataractchirurgie. Latanoprost dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

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.

Gerapporteerde gevallen van macula-oedeem (zie rubriek 4.8) zijn voornamelijk opgetreden bij afakische patiënten, pseudofakische patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of met voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïde macula-oedeem (zoals

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		

diabetische retinopathie en occlusie van de vene van de retina). Met het gebruik van latanoprost is voorzichtigheid geboden bij afakische patiënten, bij pseudofakische patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of met voorste oogkamer-lenzen of bij patiënten met bekende risicofactoren van cystoïde macula-oedeem.

Bij patiënten met predisponerende risicofactoren op iritis/uveïtis, kan latanoprost met voorzichtigheid worden gebruikt.

Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar er zijn enkele gevallen van een verergering van astma en/of dyspneu gerapporteerd uit post-marketing ervaringen. Astmatische patiënten dienen derhalve met de nodige voorzichtigheid te worden behandeld totdat er voldoende ervaring is opgedaan (zie ook rubriek 4.8).

Periorbitale huidverkleuring is waargenomen en werd het meest gemeld bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden toont aan dat periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen hersteld is terwijl de behandeling met latanoprost werd voortgezet.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen definitieve geneesmiddelinteractiegegevens beschikbaar.
Er zijn paradoxale verhogingen van de IOD gemeld na de gelijktijdige toediening van twee prostaglandine-analogen in het oog. Daarom wordt het gebruik van twee of meer prostaglandinen, prostaglandine-analogen of prostaglandinederivaten niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de humane zwangerschap is niet vastgesteld. Het heeft potentieel schadelijke farmacologische effecten ten aanzien van het verloop van de zwangerschap en het ongeboren of pasgeboren kind. Daarom dient latanoprost niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik</i>	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 5 of 12

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

Latanoprost 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 een voorbijgaand wazig zien. Zolang de patiënt wazig ziet, dient deze niet te rijden of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen hebben in meerderheid betrekking op het oculaire systeem. In een open 5 jaar durende veiligheidsstudie met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten iris pigmentatie (zie rubriek 4.4). Andere oculaire bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosering op.

De bijwerkingen en hun frequenties die hieronder worden vermeld, zijn die welke zijn beschreven voor het referentieproduct. Bijwerkingen worden als volgt gecategoriseerd op frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en 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*	
Zenuwstelsel- aandoeningen			hoofdpijn*; duizeligheid		

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik</i>	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 6 of 12

Oog-aandoeningen	iris hyperpigmentatie; milde tot matige conjunctivale hyperemie; oogirritatie (een brandend, korrelig, jeukend en stekend gevoel en vreemd-lichaam-gevoel); 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*	ooglidoedeem; droge ogen; keratitis*; wazig zien; macula-oedeem waaronder cystoïde macula-oedeem*; uveïtis*	Iritis*; cornea-oedeem*; cornea-erosie; periorbitaal oedeem; trichiase*; distichiasis; iriscyste*; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; donkere verkleuring van de huid van de oogleden; pseudo-pemfigoïd van oculaire conjunctiva*	periorbitale en ooglidveranderingen resulterend in een diepere ooglidplooi (sulcus)
Hart-aandoeningen			angina pectoris; hartkloppingen*		angina pectoris instabiel
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			astma*; dyspneu*	verergering van astma	
Maagdarmstelsel-aandoeningen			misselijkheid*; braken*		

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 7 of 12

Huid- en onderhuid-aandoeningen			huiduitslag	pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			myalgie*; artralgie*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			pijn op de borst*		

*Bijwerking vastgesteld na het op de markt brengen

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

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Als latanoprost per ongeluk wordt ingenomen kan de volgende informatie bruikbaar zijn: een verpakking voor éénmalig gebruik bevat 10 microgram latanoprost. Meer dan 90% wordt gemetaboliseerd gedurende de eerste passage door de lever. Intraveneuze infusie van 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers produceerde gemiddelde plasmaconcentraties die 200 keer hoger waren dan tijdens klinische behandeling en veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, opvliegers en zweten. Bij apen is latanoprost intraveneus toegediend in doses tot 500 microgram/kg zonder grote effecten op het cardiovasculaire systeem.

Intraveneuze toediening van latanoprost bij apen is in verband gebracht met voorbijgaande bronchoconstrictie. Bij patiënten met matige bronchiale astma werd echter geen bronchoconstrictie veroorzaakt door latanoprost wanneer dit plaatselijk op de ogen werd aangebracht in een dosis van zeven keer de klinische dosis latanoprost.

Indien overdosering met dit geneesmiddel optreedt dient de behandeling symptomatisch te zijn.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik</i>	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 8 of 12

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica; Antiglaucoompreparaten en miotica, prostaglandine-analogen. ATC-code: S01EE01

De actieve stof latanoprost, een prostaglandine F_{2α}-analoog, is een selectieve prostanoïd-FP-receptoragonist die de IOD verlaagt door de afvoer van kamerwater te bevorderen. De reductie van de IOD bij mensen begint drie tot vier uur na toediening en het maximale effect wordt bereikt na acht tot twaalf uur. De verlaging van de druk blijft gedurende tenminste 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) is gerapporteerd.

De belangrijkste studies hebben aangetoond dat latanoprost effectief is als monotherapie. Voorts is klinisch onderzoek naar combinatiegebruik uitgevoerd. Dit omvat studies die aantonen dat latanoprost effectief is in combinatie met beta-adrenerge antagonisten (timolol). Korte-termijn-studies (1 of 2 weken) suggereren dat latanoprost een additief effect heeft bij gebruik in combinatie met adrenerge agonisten (dipivalyl epinefrine), orale carboanhydrase remmers (acetazolamide) en in ieder geval een gedeeltelijk additief effect met cholinerge agonisten (pilocarpine).

Klinische studies hebben aangetoond dat latanoprost geen significant effect op de productie van kamerwater heeft. Latanoprost blijkt geen effect te hebben op de bloed-kamervocht-barrière. Latanoprost heeft geen of een verwaarloosbaar effect op de intraoculaire bloedsomloop bij gebruik in een klinische dosis en zoals onderzocht bij apen. Desalniettemin kan, tijdens lokale behandeling, milde tot matige conjunctivale of episclerale hyperemie optreden.

Chronische behandeling met latanoprost van de ogen van apen die een extracapsulaire lensextractie hadden ondergaan, beïnvloedde de retinale bloedvaten niet zoals werd vastgesteld met behulp van fluoresceïne angiografie.

Tijdens kortdurende behandeling veroorzaakte latanoprost geen fluoresceïne lekkage in het achterste segment van pseudofakische humane ogen.

Latanoprost heeft naar is gebleken in klinische doses geen significante farmacologische effecten op het cardiovasculaire of respiratoire systeem.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Latanoprost werd geëvalueerd in een non-inferioriteit, gerandomiseerde, door de onderzoeker gemaskeerde, twee-parallele groepen, fase III klinische studie, om de werkzaamheid en veiligheid van een conserveermiddelvrije formulering van latanoprost te evalueren versus een geconserveerd referentiegeneesmiddel bij 130 patiënten met primair openhoekglaucoom of oculaire hypertensie. De primaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in intraoculaire druk (IOD) na 12 weken behandeling.

De IOD-reductie ($-7,67 \pm 2,104$ mmHg) van latanoprost was vergelijkbaar met die van het

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 9 of 12

referentieproduct ($7,77 \pm 2,500$). Het 97,5% BI van het verschil tussen behandelingsgroepen in de gemiddelde dagelijkse IOD-verandering van baseline tot week 12 $[-0,846, +\infty)$ overschreed de non-inferioriteitsmarge van -1,5 mmHg niet.

Latanoprost en het referentieproduct werden beoordeeld op conjunctivale hyperemie, tekenen van oculair comfortniveau, gezichtsscherpte en spleetlamponderzoek. Beide producten werden goed verdragen en waren veilig, zoals blijkt uit de lage incidentie van bijwerkingen en de afwezigheid van ernstige bijwerkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en al het geneesmiddel dat het kamerwater binnenkomt wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.

Distributie

Studies bij mensen geven aan dat de piekconcentratie in het kamerwater na ongeveer twee uur wordt bereikt na lokale toediening. Na lokale toediening bij apen wordt latanoprost primair verdeeld in het voorste segment, de conjunctiva en de oogleden. Slechts minieme hoeveelheden geneesmiddel bereiken het achterste segment.

Biotransformatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire als de systemische toxiciteit van latanoprost is onderzocht in diverse diersoorten. In het algemeen wordt latanoprost goed verdragen met een veiligheidsmarge tussen klinische oculaire dosis en systemische toxiciteit van tenminste een factor 1.000. Hoge doses latanoprost, ongeveer 100 maal de klinische dosis/kg lichaamsgewicht, intraveneus toegediend aan niet-genarcotiseerde apen bleken de ademhalingssnelheid te verhogen. Dit reflecteert waarschijnlijk een kortdurende bronchoconstrictie. In dierproeven is gebleken dat latanoprost geen sensitiserende eigenschappen heeft.

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 10 of 12

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 fissuur van de oogleden te induceren. Dit effect is reversibel en vindt plaats bij doses boven het klinische doseringsniveau. Dit effect is niet waargenomen bij mensen.

Latanoprost gaf negatieve resultaten in omkeermutatietesten bij bacteriën, de genmutatie-test in muizenlymfoom en de muizenmicronucleustest. Chromosoomafwijkingen werden *in vitro* met 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 gaf in dierproeven geen effect te zien op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid. In de embryotoxiciteitsstudie bij ratten werd geen embryotoxiciteit waargenomen bij intraveneuze doses (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Echter, latanoprost had een embryoletaal effect bij konijnen bij doses van 5 microgram/kg/dag en hoger.

Een dosis van 5 microgram/kg/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

Carmellosenatrium (E466)
D-mannitol (E421)
Tyloxapol
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat (E339)
Dinatriumwaterstoffosfaatdodecahydraat (E339)
Zoutzuur (voor aanpassing pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		

2 jaar

Na eerste opening van het sachet: gebruik de verpakkingen voor éénmalig gebruik binnen 20 dagen.

Na eerste opening van de verpakking voor éénmalig gebruik: gebruik onmiddellijk en gooi de verpakking voor éénmalig gebruik na gebruik weg.

Bewaar de resterende verpakkingen voor éénmalig gebruik in het sachet ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Bewaar het geopende sachet in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE-verpakkingen voor éénmalig gebruik verpakt in een OPET/PE/Alu/PE-zakje van 10 eenheden (twee strips van 5 verpakkingen voor éénmalig gebruik). Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat 0,2 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte: 30 verpakkingen voor éénmalig gebruik (3 zakjes x 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik), 90 verpakkingen voor éénmalig gebruik (9 zakjes x 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 134766

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., the Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Latanoprost CF 0,05 mg/ml, oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik</i>	DE/H/8026 RVG 134766	
latanoprost		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		
		1.3.1.1 / 12 of 12

DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 mei 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Department of Regulatory Affairs	Date: 2025-05	Authorisation	CM: MvdA/lw	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------	---------------------