1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Latanoprost Sandoz 50 microgram/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oogdruppeloplossing bevat 50 microgram latanoprost.
Een verpakking voor eenmalig gebruik van 0,2 ml oogdruppeloplossing bevat 10 microgram latanoprost.
Eén druppel bevat ongeveer 1,5 microgram latanoprost.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke ml bevat 7,0 mg boorzuur, overeenkomend met 0,21 mg boorzuur per druppel.

Elke ml bevat 0,02 mg Polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing
Heldere, kleurloze oplossing
Osmolaliteit: 250-308 mOsmol/kg
pH van de oplossing: 5,5-6,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk bij patiënten met openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie ***bij volwassenen (inclusief ouderen)***.

Reductie van de verhoogde intraoculaire druk bij pediatrische patiënten met een verhoogde intraoculaire druk en juveniel glaucoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering voor volwassenen (inclusief ouderen)
De aanbevolen behandeling is eenmaal daags één druppel in het aangetaste oog/de aangetaste ogen. Een optimaal effect wordt bereikt wanneer Latanoprost Sandoz ’s avonds wordt toegediend.

Latanoprost Sandoz 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
Latanoprost Sandoz 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, moet men, om een eventuele systemische absorptie te beperken, de traanbuis gedurende 1 minuut dicht drukken ter hoogte van de mediale ooghoek (occlusie van de traanpunt). Dit moet onmiddellijk gebeuren na de instillatie van elke druppel.

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

Bij oculaire toediening van meer dan 1 topisch oftalmologisch geneesmiddel, moeten de geneesmiddelen met een interval van minstens 5 minuten worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Veranderingen in irispigmentatie

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

Deze verandering van de kleur van het oog is voornamelijk waargenomen bij patiënten met irissen met een gemengde kleur, bijvoorbeeld blauwbruin, grijsbruin, geelbruin of groenbruin. In studies met latanoprost begint de kleurverandering 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 in de meeste gevallen gering 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.

Tijdens een observationeel pediatrisch onderzoek op de lange termijn waarin hyperpigmentatieveranderingen in het oog bij patiënten met pediatrisch glaucoom werden geëvalueerd, werden donkerder worden van de iriskleur en gelokaliseerde irispigmentatie in iets grotere mate waargenomen bij patiënten die werden blootgesteld aan de latanoprostgroep vergeleken met de niet-blootgestelde groep (zie rubriek 5.1).

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. 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. Na het stoppen van de behandeling werd geen verdere toename van bruin pigment geobserveerd. Tot op heden is in klinische studies de verandering 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 latanoprost kan verder toegediend worden als er irispigmentatie optreedt. De patiënten moeten echter regelmatig gecontroleerd worden en als dit voor de klinische situatie nodig is, mag de behandeling met latanoprost stopgezet worden.

Glaucoom

Er is beperkte ervaring met latanoprost bij chronisch gesloten- kamerhoekglaucoom, openkamerhoekglaucoom van pseudofake patiënten en bij pigmentair glaucoom. Er is geen ervaring met latanoprost bij inflammatoir en neovasculair glaucoom of inflammatoire oogziekten. Latanoprost heeft weinig of geen effect op de pupil, maar er is geen ervaring bij acute aanvallen van gesloten-kamerhoekglaucoom. Daarom wordt het aanbevolen latanoprost met voorzichtigheid te gebruiken bij deze aandoeningen totdat er meer ervaring is opgedaan.

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

Herpetische keratitis

Latanoprost moet voorzichtig 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 prostaglandineanalogen geassocieerd is.

Macula-oedeem

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). Latanoprost moet met voorzichtigheid 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 Latanoprost Sandoz voorzichtig gebruikt worden, zie rubriek 4.8.

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

Het effect van Latanoprost Sandoz is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Effecten op oogleden en wimpers

Er werd een periorbitale huidverkleuring waargenomen; de meeste gevallen werden gerapporteerd bij Japanse patiënten. De ervaring tot op heden toont aan dat de periorbitale huidverkleuring niet permanent is en in sommige gevallen verdween terwijl de behandeling met latanoprost werd voortgezet.
Latanoprost kan geleidelijk de wimpers en de vellusharen in het behandelde oog en de omringende gebieden veranderen; deze veranderingen 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 veranderingen van de wimpers zijn omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat boorzuur en polysorbaten.

Elke ml bevat 7,0 mg boorzuur, wat overeenkomt met 0,21 mg boorzuur per druppel.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de 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 voornamelijk lijden aan PCG (primair congenitaal glaucoom), blijft chirurgie (bijv. trabeculectomie/goniotomie) de behandeling van eerste keus.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Pediatrische populatie
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van latanoprost bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij systemisch toxische doses (zie rubriek 5.3).
Als voorzorgsmaatregel, is het aangeraden om het gebruik van Latanoprost Sandoz tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Het is niet bekend of latanoprost of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor het met moedermelk gevoede kind kan niet worden uitgesloten.
Er moet worden besloten om ofwel de borstvoeding te staken ofwel de behandeling met Latanoprost Sandoz te onderbreken, waarbij rekening wordt gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
In dierstudies werd geen effect van latanoprost aangetoond op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Latanoprost Sandoz heeft 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 bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meeste bijwerkingen hebben betrekking op het oculaire systeem. Oculaire bijwerkingen, behalve iris-pigmentatie, zijn over het algemeen van voorbijgaande aard en treden na toediening van de dosering op.

Latanoprost Sandoz kan gedurende de eerste twee tot drie dagen van de behandeling lichte oogirritatie veroorzaken. Milde conjunctivale hyperemie is opgetreden bij ongeveer 10% en matige hyperemie bij ongeveer 1% van de patiënten bij langdurige behandeling.

Er zijn meldingen van macula-oedeem, voornamelijk bij afake patiënten, bij pseudofake patiënten met een gescheurde achterste lenskapsel of voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd macula-oedeem, zie ook rubriek 4.4.

Oogpreparaten met latanoprost hebben veranderingen in de iris kleur veroorzaakt (toename van de hoeveelheid bruin pigment in de iris), voornamelijk bij personen met gemengd gekleurde irissen. In een open veiligheidsonderzoek van 5 jaar met latanoprost ontwikkelde 33% van de patiënten irispigmentatie, zie ook rubriek 4.4.

Zeldzame gevallen van iritis/uveïtis zijn gemeld. De meeste patiënten in deze gevallen hadden gelijktijdige predisponerende factoren voor het ontstaan van iritis/uveïtis.

Astma, verergering van astma, acute astma-aanvallen en dyspneu zijn gemeld. Er is beperkte ervaring bij patiënten met astma, maar in kleine studies bij met steroïden behandelde patiënten met matig ernstig astma is niet aangetoond dat latanoprost de longfunctie beïnvloedt, noch dat het de longfunctie, luchtwegreactiviteit of bèta2-gevoeligheid beïnvloedt bij astmapatiënten die niet met steroïden werden behandeld.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Systeem/ orgaanklassen	***Frequentie indeling***	
Infecties en parasitaire aandoeningen	*Zelden:*	Herpetische keratitis[*§]
Zenuwstelselaandoeningen	*Soms:*	Hoofdpijn[*], duizeligheid[*]
Oogaandoeningen	*Zeer vaak:*	Toename van de irispigmentatie; lichte tot matige conjunctivale hyperemie, oogirritatie (branderig gevoel, korrelig gevoel, jeuk, stekend gevoel en corpus alienum gevoel); veranderingen van de wimpers en de vellusharen (toename van de lengte, de dikte, de pigmentatie en het aantal)
	Vaak:	Keratitis punctata, grotendeels zonder symptomen; blefaritis; oogpijn; fotofobie; conjunctivitis[*]
	Soms:	Oedeem van het ooglid; droge ogen; keratitis[*]; wazig zien; macula-oedeem inclusief cystoïd maculaoedeem[*]; uveïtis[*]
	Zelden:	Iritis[*]; corneaoedeem[*]; cornea-erosies; periorbitaal oedeem; trichiasis[*]; distichiasis; iriscyste[*§]; gelokaliseerde huidreactie op de oogleden; verdonkering van de huid van de oogleden; pseudopemfigoïd van oculaire conjunctiva[*§]
	Zeer zelden:	Periorbitale en ooglid-veranderingen resulterend in verdieping van de sulcus van het ooglid
Hartaandoeningen	*Soms:*	Angina pectoris; hartkloppingen[*]
	Zeer zelden:	Instabiele angina pectoris
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	*Soms:*	Astma[*]; dyspneu[*]
	Zelden:	Verergering van astma
Maagdarmstelstel-aandoeningen	*Soms:*	Misselijkheid[*]; braken[*]
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Soms:*	Huiduitslag
	Zelden:	Pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	*Soms:*	Myalgie*; artralgie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Soms:*	Borstpijn*

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

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is geen informatie beschikbaar.

d. Pediatrische patiënten
In twee klinische korte-termijn onderzoeken (≤12 weken), waarbij 93 (25 en 68) pediatrische patiënten waren betrokken, was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen en werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld. De korte termijn-veiligheidsprofielen in de verschillende pediatrische subgroepen waren eveneens vergelijkbaar (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen die vaker werden waargenomen bij de pediatrische populatie dan bij volwassenen zijn: nasofaryngitis en pyrexie.

In een langlopende observationele pediatrische studie met 115 patiënten was het veiligheidsprofiel consistent met dat gerapporteerd in eerdere pediatrische studies en werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld (zie rubriek 5.1).

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

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

Als latanoprost per ongeluk is ingenomen kan de volgende informatie zinvol zijn:
Meer dan 90% wordt gemetaboliseerd gedurende de eerste passage door de lever. Een intraveneuze infusie met 3 microgram/kg bij gezonde vrijwilligers leidde tot gemiddelde plasmaconcentraties die 200 keer hoger lagen dan bij de klinische behandeling en veroorzaakte geen symptomen, maar een dosis van 5,5-10 microgram/kg veroorzaakte misselijkheid, buikpijn, duizeligheid, vermoeidheid, warmteopwellingen 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 topische toediening in de ogen van zevenmaal de klinische dosis van latanoprost.
Indien overdosering met latanoprost optreedt, dient de behandeling symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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.

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.

Farmacodynamische effecten
De belangrijkste studies hebben aangetoond dat latanoprost effectief is bij gebruik als 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 cholinergica (pilocarpine).

Klinische werkzaamheid en veiligheid
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-kamerwaterbarrière.

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 topische behandeling, milde tot matige conjunctivale of episclerale hyperemie optreden.

Met behulp van fluoresceïne-angiografie 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 latanoprost bij pediatrische patiënten ≤ 18 jaar oud werd aangetoond tijdens een dubbelblind klinisch onderzoek van 12 weken naar latanoprost in vergelijking met timolol bij 107 patiënten met de diagnose oculaire hypertensie en pediatrisch glaucoom. Neonaten moesten een gestatieleeftijd van ten minste 36 weken hebben. Patiënten kregen of latanoprost 50 microgram/ml eenmaal daags of timolol 0,5% (of optioneel 0,25% voor proefpersonen jonger dan 3 jaar oud) tweemaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verlaging van de intraoculaire druk (IOD) ten opzichte van baseline in week 12 van het onderzoek. De gemiddelde IOD-verlagingen in de latanoprost- en timololgroep waren vergelijkbaar. In alle onderzochte leeftijdsgroepen (0 tot < 3 jaar, 3 tot < 12 jaar en 12 tot 18 jaar) was de gemiddelde IOD-verlaging in week 12 in de latanoprost-groep vergelijkbaar met die in de timolol-groep. Niettemin waren de werkzaamheidsgegevens in de leeftijdsgroep van 0 tot < 3 jaar gebaseerd op slechts 13 patiënten voor latanoprost en werd geen relevante werkzaamheid aangetoond voor de 4 patiënten die de leeftijdsgroep van 0 tot < 1 jaar vertegenwoordigden in het klinische pediatrische onderzoek. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor premature (gestatieleeftijd van minder dan 36 weken).

IOD-verlagingen van proefpersonen in de subgroep met primair congenitaal/infantiel glaucoom (PCG) waren vergelijkbaar in de latanoprost- en de timolol-groep. De subgroep met niet-PCG (bv. Juveniel openkamerhoekglaucoom, afaak glaucoom) toonde vergelijkbare resultaten als de subgroep met PCG.

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

Table: IOD-verlaging (mmHg) in week 12 per actieve behandelgroep en diagnose op baseline

	Latanoprost N=53		**Timolol N=54**	
Gemiddelde op baseline (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Verandering in week 12 ten opzichte van gemiddelde op baseline†(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p -waarde vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	**Non-PCG N=25**	**PCG N=26**	**Non-PCG N=28**
Gemiddelde op baseline (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Verandering in week 12 ten opzichte van gemiddelde op baseline†(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.
†Gecorrigeerde schatting gebaseerd op een covariantie-analysemodel (ANCOVA).

Er werden twee niet-interventionele (NI) langetermijn veiligheidsstudies na toelating (Postauthorisation Safety Studies, PASS) opgezet om de incidentie van hyperpigmentatieveranderingen in het oog te beschrijven over een totaal van 10 jaar follow-up. Dit werd gedaan door gegevens te combineren die zijn verzameld gedurende de periode van 3 jaar tijdens het onderzoek en het verlengde zeven jaar durende vervolgonderzoek onder pediatrische patiënten met glaucoom of verhoogde IOD.
In totaal gingen 115 patiënten over vanuit het hoofdonderzoek en maakten zij deel uit van de Full Analysis Set (FAS). Patiënten die in aanmerking kwamen voor het onderzoek (< 18 jaar) werden in 3 groepen ingedeeld: 76 patiënten in de latanoprostgroep (continu behandeld met latanoprost gedurende ≥ 1 maand); 1 patiënt in de groep met niet-latanoprost-prostaglandine-analogen (PGA) (continu behandeld met niet-latanoprost PGA gedurende ≥ 1 maand); en 38 bij niet-blootgestelde PGA (niet continu behandeld met een PGA gedurende ≥ 1 maand). Het onderzoeksresultaat gaf aan dat hyperpigmentatieveranderingen van het oog slechts bij een klein aantal patiënten in beide behandelingsgroepen werd waargenomen, waarbij het percentage hoger is in de groep die is blootgesteld aan latanoprost dan in de groep die niet is blootgesteld aan PGA. Het percentage wimperhyperpigmentatie was 4.5% vs. 0% en het percentage hyperpigmentatie van de iris was 6.0% vs. 3.0% in respectievelijk de aan latanoprost blootgestelde groep en de niet aan PGA blootgestelde groep. De incidentiecijfers (per 100 patiëntjaren) van hyperpigmentatieveranderingen in het oog waren laag en vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen: wimperverlenging 2.53 versus 3.35, irishyperpigmentatie 0.92 versus 0.42 en wimperhyperpigmentatie 0.69 versus geen.
Er waren geen ernstige bijwerkingen die werden beschouwd als gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. Het merendeel van de gerapporteerde bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden vielen in de systeem-orgaanklasse van oogaandoeningen, ze waren overwegend mild en werden vaker gerapporteerd bij de groep die aan latanoprost was blootgesteld dan bij de groep die niet aan PGA was blootgesteld. Er werden geen klinisch significante veiligheidsproblemen of nieuwe veiligheidsproblemen/verschillende frequenties van bijwerkingen geïdentificeerd vergeleken met het bestaande veiligheidsprofiel. Over het geheel genomen was het percentage veiligheidseindpunten die in dit onderzoek zijn waargenomen vergelijkbaar met het percentage bijwerkingen die in eerdere pediatrische onderzoeken zijn gerapporteerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie
De prodrug wordt goed geabsorbeerd door de cornea en de totale hoeveelheid geneesmiddel die in het kamerwater komt wordt gehydrolyseerd tijdens de passage door de cornea.
De biologische beschikbaarheid van de zuurvorm van latanoprost bedraagt ongeveer 45% na topische toediening.

Distributie
Het distributievolume bij de mens is 0,16 ± 0,02 l/kg en de klaring bedraagt 0,40 ± 0,04 l/uur/kg.
Studies bij de mens tonen aan dat de maximale concentratie in het kamerwater ongeveer twee uur na topische toediening van latanoprost bereikt wordt. 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-metabolieten, geen of een geringe biologische activiteit en ze worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine.

Pediatrische patiënten
Een open-label farmacokinetisch onderzoek naar de plasmaconcentraties van latanoprostzuur werd uitgevoerd bij 22 volwassenen en 25 pediatrische patiënten (van pasgeboren tot < 18 jaar) met oculaire hypertensie en glaucoom. Alle leeftijdsgroepen werden behandeld met latanoprost 50 microgram/ml, dagelijks één druppel in elk oog gedurende ten minste 2 weken. De systemische blootstelling aan latanoprostzuur was ongeveer 2 keer hoger bij kinderen van 3 tot < 12 jaar en 6 keer hoger bij kinderen < 3 jaar in vergelijking met volwassenen, maar een brede veiligheidsmarge voor systemische bijwerkingen werd behouden (zie rubriek 4.9). De mediane tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie was 5 minuten na toediening in alle leeftijdsgroepen. De mediane eliminatiehalfwaardetijd in plasma was kort (< 20 minuten), vergelijkbaar voor pediatrische en volwassen patiënten en leidde niet tot accumulatie van latanoprostzuur in de systemische circulatie in steady-state omstandigheden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zowel de oculaire 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 1000. 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. Uit dierproeven werden geen sensitiserende eigenschappen waargenomen met latanoprost.

In het oog zijn geen toxische effecten waargenomen met dosissen 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 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/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 in omgekeerde mutatietesten 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 $F_{2\alpha}$, 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 niet mutageen is. 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 dosissen (5, 50 en 250 microgram/kg/dag) latanoprost. Latanoprost veroorzaakte echter embryolethale effecten bij konijnen bij dosissen van 5 microgram/kg/dag en hoger.

De 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

Polysorbaat 80
Boorzuur
Trometamol
Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Water voor injecties

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 interval van ten minste vijf minuten worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Na eerste opening van het sachet: 7 dagen
Na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik na gebruik weggooien

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE-verpakkingen voor eenmalig gebruik in een PET/Alu/PE-sachet.
Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat 0,2 ml. Een sachet bevat 5 verpakkingen voor eenmalig gebruik.
Verpakkingsgrootten: 30 of 90 verpakkingen voor eenmalig gebruik.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 135018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST