

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latanoprost Sandoz 50 mikrog/ml silmätipat, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mikrog latanoprostia (vastaten 0,005 % w/v).

Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrog latanoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra sisältää 0,2 mg bentsalkoniumkloridia säilöntäaineena (vastaten 0,02 % w/v) ja 6,34 mg fosfaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen pienentäminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio.

Kohonneen silmänpaineen pienentäminen lapsilla ja nuorilla, joilla on okulaarinen hypertensio tai lasten glaukooma.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset (myös iäkkäät potilaat):*

Suositusannos on yksi tippa hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin kerran vuorokaudessa.

Optimaalinen vaikutus saavutetaan annostelemalla Latanoprost Sandoz -tipat iltaisin.

Latanoprostia ei saa käyttää useammin kuin kerran vuorokaudessa, sillä tätä tiheämmän annostelun on osoitettu heikentävän silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos yksi annos jää väliin, seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan.

Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi suositellaan kyynelpussin painamista mediaalista silmäkulmaa vasten yhden minuutin ajan. Kyynelpussia painetaan välittömästi kunkin tipan annon jälkeen.

Piilolinssit on otettava pois ennen silmätippojen antoa. Ne voidaan asettaa takaisin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, lääkevalmisteiden antoväli on oltava vähintään 5 minuuttia.

#### *Pediatriset potilaat*

Latanoprost Sandoz -silmätippoja voidaan käyttää lapsilla ja nuorilla samalla annostuksella kuin aikuisillakin. Keskosvauvojen (alle 36 raskausviikkoa) osalta tietoja ei ole saatavissa. Alle 1-vuotiaiden ikäryhmästä (4 potilasta) on hyvin rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi silmiin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Latanoprosti voi lisätä ruskean pigmentin määrää värikalvolla ja muuttaa siten vähitellen silmän väriä. Potilaille on kerrottava ennen hoitoa, että silmän väri voi muuttua pysyvästi. Vain toisen silmän hoito voi johtaa pysyvään heterokromiaan.

Silmän värin muuttumista esiintyy lähinnä potilailla, joilla on moniväriset silmät, esim. sinisenruskeat, harmaanruskeat, keltaruskeat tai vihreänruskeat. Latanoprostitutkimuksissa muutos alkoi tavallisesti ensimmäisten 8 hoitokuukauden aikana, harvoin toisena tai kolmantena hoitovuonna. Sitä ei ole havaittu neljännen hoitovuoden jälkeen. Värikalvon pigmentoituminen hidastuu ajan myötä ja pysyy stabiilina viiden vuoden ajan. Pigmentin lisääntymisen vaikutusta ei ole arvioitu yli viiden vuoden ajanjaksolla. Latanoprostia koskeneessa 5 vuotta kestäneessä avoimessa turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmentaatiota esiintyi 33 prosentilla potilaista (ks. kohta 4.8). Iiriksen värimuutos on useimmissa tapauksissa lievä ja jää usein havaitsematta kliinisissä puitteissa. Potilailla, joilla on moniväriset silmät, hättävähäytymisen esiintyvyys on 7–85 %, ja yleisintä se on potilailla, joiden värikalvo on keltaruskea.

Potilailla, joiden silmien väri on tasaisen sininen, ei ole havaittu muutoksia. Potilailla, joiden silmät ovat tasaisen harmaat, vihreät tai ruskeat, niitä esiintyy vain harvoin.

Värimuutos johtuu värikalvon strooman melanosyyttien melaniinipitoisuuden suurenemisesta, ei melanosyyttien määrän kasvusta. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmentti leviää tavallisesti samankeskisesti ulospäin, mutta värikalvo voi myös muuttua rusehtavammaksi kokonaan tai osittain. Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu enää lisääntyvän hoidon päätyttyä. Kliinisissä tutkimuksissa tähän ilmiöön ei ole toistaiseksi todettu liittyvän oireita eikä patologisia muutoksia.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon neevuksiin eikä pisamiin. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu pigmentin kertymistä trabekkelivyöhykkeelle eikä muualle etukammioon. 5 vuoden kliinisen kokemuksen perusteella värikalvon pigmentin lisääntymisellä ei ole todettu olevan haitallisia kliinisiä seurauksia, ja latanoprostihoitoa voidaan jatkaa värikalvopigmentaatiosta huolimatta. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti, ja latanoprostihoito voidaan lopettaa, jos se kliinisen tilanteen perusteella on aiheellista.

Latanoprostin käytöstä kroonisessa ahdaskulmaglaukoomassa, avokulmaglaukoomassa tekomykiöpotilailla ja pigmentaarissa glaukoomassa on vain rajallisesti kokemusta. Latanoprostin käytöstä inflammatorisen glaukooman, uudissuoniglaukooman tai tulehduksellisen silmänsairauden hoidossa ei ole kokemusta.

Latanoprosti vaikuttaa mustuaiseen vain vähän tai ei lainkaan, mutta sen käytöstä akuutin ahdaskulmaglaukoomakohtauksen aikana ei ole kokemusta. Tästä syystä latanoprostin käytössä on hyvä noudattaa varovaisuutta näiden tilojen yhteydessä, kunnes asiasta saadaan lisää kokemusta.

Latanoprostin perioperatiivisesta käytöstä kaihi-leikkauksen yhteydessä on rajallisesti tutkimustietoa. Latanoprostin käytössä näillä potilailla on noudatettava varovaisuutta.

Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti. Käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen herpes simplex-viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, joilla on ollut erityisesti prostaglandiini-analogeihin liittyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

Makulaturvotusta on ilmoitettu (ks. kohta 4.8) lähinnä afakiapotilailla, tekomykiöpotilailla, joiden mykiön takakapseli on vaurioitunut tai joiden tekomykiö on asetettu silmän etukammioon, ja potilailla, joilla on kystisen makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos). Latanoprostin käytössä on noudatettava varovaisuutta afakiapotilailla, tekomykiöpotilailla, joilla on mykiön takakapselin vaurio tai tekomykiö silmän etukammiossa, ja potilailla, joilla on kystisen makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä.

Jos potilaalla tiedetään olevan iriitille/uveiitille altistavia riskitekijöitä, latanoprostia voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen.

Astmapotilaiden hoidosta on rajallisesti kokemusta, mutta lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin astman ja/tai hengenahdistuksen pahenemistapauksia. Astmapotilaiden hoidossa on siis noudatettava varovaisuutta, kunnes hoidosta on riittävästi kokemusta (ks. myös kohta 4.8). Silmänympärysihon värimuutoksia on havaittu lähinnä japanilaisilla potilailla. Tähänastisten kokemusten mukaan silmänympärysihon värimuutos ei ole pysyvä, ja joissakin tapauksissa se on korjaantunut latanoprostihoidon aikana.

Latanoprosti voi aiheuttaa vähittäisiä muutoksia hoidettavan silmän silmäripsissä ja ympäristön ioharvoissa. Nämä muutoksia ovat karvojen pidentyminen, paksuuntuminen, tummuminen ja runsastuminen sekä silmäripsien kasvu väärään suuntaan. Silmäripsien muutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia 0,2 mg per millilitra.

Bentsalkoniumkloridi saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinseihin ja voi muuttaa niiden väriä.

Piilolinssit on poistettava ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja ne voidaan laittaa takaisin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja silmien kuivumisen oireita ja voi vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan.

Latanoprost Sandozia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on silmien kuivuutta ja potilaille, joiden sarveiskalvo voi heikentyä.

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaiden vointia on seurattava.

#### Pediatriset potilaat

Tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot < 1-vuotiailla (4 potilasta) ovat erittäin vähäiset (ks. kohta 5.1).

Tietoja ennenaikaisesti syntyneistä (sikiöiältään alle 36-viikkoisista) ei ole.

Iältään 0–< 3-vuotiaiden, pääasiassa PCG-tautia (Primary Congenital Glaucoma, primaari synnyntäinen glaukooma) sairastavien lasten ensisijainen hoito on edelleen leikkaus (esim. trabekulotomia/goniotomia).

Valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta lapsille ei ole vielä osoitettu.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ehdottoman varmoja tietoja yhteisvaikutuksista ei ole saatavana.

Kahden silmään annosteltavan prostaglandiini-analogin samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu paradoksista silmänpaineen kohoamista. Tästä syystä kahden tai useamman prostaglandiini-, prostaglandiini-analogin tai prostaglandiini-johdannaisen samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### **Pediatriset potilaat**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

## 4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole vahvistettu. Sillä voi olla raskauden kulkuun, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvia haitallisia farmakologisia vaikutuksia. Latanoprostia ei siis saa käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Latanoprosti ja sen metaboliitit voivat erittyä rintamaitoon, joten imettävälle äidille ei pidä määrätä latanoprostia, ellei imetystä lopeteta.

### Fertilitetti

Eläinkokeissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Muiden silmlääkkeiden tavoin latanoprostisilmätippojen annostelu voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumenemista. Potilaiden pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita vasta kun näkökyky on ennallaan.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa haittavaikutuksista liittyy silmiin. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa ilmeni värikalvon pigmentaatiomuutos 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät lääkkeen annostelun yhteydessä.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot				herpeskeratiitti*§	
Hermosto			päänsärky*, heitehuimaus*		
Silmät	värikalvon hyperpigmentaatio, lievä tai kohtalainen sidekalvon verekyys, silmien ärsytys (polte, kutina, kirvely, hiekkaisuuden tai vierasesineen tunne), silmäripsien ja ihokarvojen muutokset silmäluomessa (silmäripsien pidentyminen,	pisteinen, yleensä oireeton sarveiskalvotulehdus, luomitulehdus, silmäkipu, valonarkuus, silmän sidekalvotulehdus*	silmluomien turvotus, silmien kuivuus, keratiitti, näön hämärtyminen, makulaturvotus, mukaan lukien kystoidi makulaturvotus*, uveitti*	värikalvon tulehdus*, sarveiskalvon edeema*, sarveiskalvon eroosio, periorbitaalinen edeema. trikiaasi*, distikiaasi, iiriskysta*§, paikallistunut ihoreaktio silmäluomilla, silmluomien ihon tummeneminen, silmän	periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
	paksuuntuminen, tummuminen ja runsastuminen)			sidekalvon pseudopemfigoidi*§	
Sydän			angina, sydämentykytys*		epästabiili angina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			astma*, hengenahdistus*	astman paheneminen	
ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudus			ihottuma	kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihaskipu*, nivelkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			rintakipu*		

\*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus

§ Haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitu kolmen säännön (The Rule of 3) mukaan

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvovaurioita.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei ole tietoa.

#### Pediatriset potilaat

Kahdessa lyhytkestoisessa ( $\leq 12$  viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 93 (25 ja 68) lasta ja nuorta, valmisteen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisillakin, eikä uusia haittatapahtumia esiintynyt. Myös lyhyen ajan turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia lasten ja nuorten eri alaryhmissä (ks. kohta 5.1). Haittatapahtumat, joita havaittiin enemmän lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla, olivat nenänielutulehdus ja kuume.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Latanoprostin yliannostuksen yhteydessä ei ole havaittu muita silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia kuin silmien ärsytys ja sidekalvon verekkyyys.

Jos Latanoprost Sandozia nielläään vahingossa, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä: 1 pullo sisältää 125 mikrog latanoprostia. Yli 90 % lääkeaineesta metaboloituu maksassa ensikierron aikana. Terveillä

koehenkilöillä 3 mikrog/kg infuusio laskimoon sai aikaan 200 kertaa suuremmat pitoisuudet plasmaan kuin kliinisen hoidon yhteydessä ja ei aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5–10 mikrog/kg aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Apinalla enimmillään 500 mikrog/kg latanoprostiannosten infuusio laskimoon ei aiheuttanut huomattavia verenkiertoelimistöön kohdistuvia haittoja.

Apinalla latanoprostin laskimonsisäiseen antoon on liittynyt ohimenevää keuhkoputkien supistumista. Keski-ikäisiä astmaa sairastavilla potilailla latanoprostin paikallinen annostelu silmään seitsenkertaisena hoitoannoksena ei kuitenkaan aiheuttanut keuhkoputkien supistumista.

Latanoprost Sandozin mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet

ATC-koodi: S01EE01

Valmisteen vaikuttava aine, latanoprosti, on prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ -analogi ja selektiivinen FP-prostanoidireseptoriagonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista. Silmänpaine alkaa laskea ihmisellä noin 3–4 tunnin kuluttua annostelusta, ja maksimivaikutus saavutetaan 8–12 tunnin kuluttua. Silmänpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia.

Eläimillä ja ihmisillä tehtyjen tutkimusten perusteella valmisteen pääasiallinen vaikutusmekanismi on uveoskleraalisesta ulosvirtauksen voimistuminen, mutta myös ulosvirtauksen helpottumista (poistumisvastuksen vähenemistä) on raportoitu ihmisellä.

Avaintutkimuksissa latanoprostin on todettu olevan tehokas ainoana hoitona. Myös yhdistelmähoitoa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Joissakin tutkimuksissa latanoprostin on osoitettu olevan tehokas yhdessä beetasalpaajien (timololi) kanssa. Lyhytkestoisten (1 tai 2 viikkoa) tutkimusten perusteella latanoprostilla on additiivinen vaikutus, kun sitä käytetään yhdessä adrenergien (dipivefriini) tai suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien (asetatsolamidi) kanssa. Sillä on myös ainakin osittain additiivinen vaikutus yhdessä kolinergien (pilocarpiini) kanssa.

Kliinisten tutkimusten perusteella latanoprosti ei vaikuta merkitsevästi kammionesteen tuotantoon. Latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan veri-kammioneste-esteeseen.

Latanoprostilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta silmän verenkiertoon kliinisinä annoksina eikä apinalla toteutetuissa tutkimuksissa. Paikallishoidon aikana voi kuitenkin esiintyä lievää tai kohtalaista silmän sidekalvon tai episkleran verekkyyttä.

Latanoprostin pitkäaikainen käyttö silmään apinoilla, joille oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin, kun asiaa tutkittiin fluoreseiiniangiografian avulla.

Lyhytaikaishoidossa latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiinivuotoa tekomykiöpotilaiden silmän takakammiossa.

Kliinisillä latanoprostiannoksilla ei ole todettu olevan merkitseviä farmakologisia vaikutuksia verenkiertoelimistöön eikä hengityselimiin.

#### Pediatriset potilaat

Latanoprostin teho  $\leq$  18-vuotiailla potilailla osoitettiin 12 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa latanoprostia verrattiin timololiin 107 potilaalla, joilla oli kohonnut

silmänpaine tai lasten glaukooma. Vastasyntyneiden oli oltava sikiöiältään vähintään 36 viikkoa. Potilaat saivat joko 0,005-prosentista latanoprostia kerran vuorokaudessa tai 0,5-prosentista timololia (alle 3-vuotiaiden tutkimushenkilöiden kohdalla voitiin vaihtoehtoisesti käyttää 0,25-prosentista timololia) kahdesti vuorokaudessa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli silmänpaineen keskimääräinen aleneminen lähtötilanteesta viikon 12 kohdalla. Silmänpaineen keskimääräinen aleneminen oli samaa luokkaa latanoprosti- ja timololiryhmissä. Keskimääräinen aleneminen viikon 12 kohdalla oli latanoprostiryhmässä samaa luokkaa kuin timololiryhmässä kaikissa tutkituissa ikäryhmissä (0–<3-vuotiaat, 3–<12-vuotiaat ja 12–18-vuotiaat). Ikäryhmän 0–<3-vuotiaat osalta tehotiedot perustuivat kuitenkin vain 13 potilaan latanoprostiryhmään. Kliinisen pediatriksen tutkimuksen ikäryhmässä 0–<1-vuotiaat (4 potilasta) taas ei havaittu huomattavaa tehoa. Keskosvauvojen (alle 36 raskausviikkoa) osalta tietoja ei ole saatavissa.

Primaarisen synnyntäisen glaukooman (PCG) alaryhmässä silmänpaineen aleneminen oli samaa luokkaa latanoprosti- ja timololiryhmissä. Ei-PCG-alaryhmän (mm. juveniili avokulmaglaukooma, afakiapotilaan glaukooma) tulokset olivat samaa luokkaa kuin PCG-alaryhmässä.

Silmänpainetta alentava vaikutus havaittiin ensimmäisen hoitoviikon jälkeen, ja se säilyi koko 12 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan, kuten aikuisillakin.

Taulukko: Silmänpaineen aleneminen (mmHg) viikolla 12 lääkähoidon mukaan ja lähtötilanteessa diagnoosihetkellä				
	Latanoprosti n=53		Timololi n=54	
Lähtötilanteen keskiarvo (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Muutos lähtötilanteen keskiarvosta †(SE) viikolla 12	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -arvo vs. timololi	0,2056			
	PCG n=28	Ei-PCG n=25	PCG n=26	Ei-PCG n=28
Lähtötilanteen keskiarvo (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Muutos lähtötilanteen keskiarvosta †(SE) viikolla 12	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -arvo vs. timololi	0,6957	0,1317		

SE: Standard Error = keskiarvo

† Korjattu arvio, perustuu kovarianssianalyysiin (ANCOVA-malli).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Latanoprosti (molekyylipaino 432,58) on isopropyyliesterimuotoinen aihiolääke, joka on itse inaktiivinen. Hydrolysoituaan latanoprostihapoksi se muuttuu biologisesti aktiiviseksi. Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyn aikana.

Ihmiselle tehdyt tutkimukset osoittavat, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikalliskäytöstä. Apinoilla silmään annosteltu latanoprosti jakautuu lähinnä silmän etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin. Takakammioon kulkeutuu vain erittäin pieniä määriä vaikuttavaa ainetta.

Latanoprostihappo ei metaboloidu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä. Sen metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa. Ihmisellä puolintumisaika plasmassa on 17 minuuttia. Tärkeimmillä 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranorimetaboliiteilla havaittiin eläintutkimuksissa hyvin vähän tai ei lainkaan biologista vaikutusta, ja ne erittyivät pääasiassa virtsaan.

### *Pediatriset potilaat*

Avoimeen farmakokinetiikan tutkimukseen, jossa arvioitiin plasman latanoprostihappopitoisuuksia, osallistui 22 aikuispotilasta ja 25 lasta ja nuorta (vastasyntyneistä 18 vuoden ikään), joilla oli kohonnut silmänpaine tai glaukooma. Kaikkien ikäryhmien potilaat saivat yhden tipan 0,005-prosenttista latanoprostia kumpaankin silmään kerran vuorokaudessa vähintään 2 viikon ajan. Systeeminen altistus latanoprostihapolle oli 3- $<$  12-vuotaiden ikäryhmässä noin 2 kertaa suurempi ja alle 3-vuotiaiden ikäryhmässä 6 kertaa suurempi kuin aikuisilla, mutta systeemisten haittatapahtumien osalta turvallisuusmarginaali pysyi suurena (ks. kohta 4.9). Lääkeaineen huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 5 minuutin kuluttua annostelun jälkeen (mediaani) kaikissa ikäryhmissä. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli lyhyt (mediaani alle 20 minuuttia) ja samaa luokkaa lapsilla ja nuorilla kuin aikuisillakin. Latanoprostihappo ei kumuloitunut systeemiseen verenkiertoon vakaassa tilassa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Latanoprostin silmätoksisuutta ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annettavan kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden välinen turvallisuusmarginaali on vähintään 1 000-kertainen. Laskimoon annettujen suurten latanoprostiannosten, jotka olivat kliiniseen annokseen nähden noin 100-kertaisia suhteessa painoon, on todettu suurentavan nukuttamattomien apinoiden hengitystiheyttä. Tämä johtuu todennäköisesti lyhytkestoisesta keuhkoputkien supistumisesta. Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole todettu aiheuttavan herkistymistä.

Valmisteen ei ole todettu vaikuttavan toksisesti kaniinin eikä apinan silmiin enimmillään 100 mikrog/silmä/vrk annostuksella (kliininen annos on noin 1,5 mikrog/silmä/vrk). Latanoprostin on kuitenkin osoitettu lisäävän värikalvon pigmentaatiota apinalla.

Pigmentaatiomekanismi näyttää perustuvan värikalvon melanosyyttien melaniinituotannon stimulaatioon, johon ei liity havaittavia proliferatiivisia muutoksia. Värikalvon värimuutos voi olla pysyvä.

Pitkäaikaisissa silmän toksisuustutkimuksissa on myös osoitettu, että 6 mikrog/silmä/vrk latanoprostiannokset suurentavat luomirakoa. Vaikutus on korjautuva, ja sitä esiintyy kliinistä annostusta suuremmilla annoksilla. Tätä vaikutusta ei ole havaittu ihmisellä.

Latanoprosti todettiin inaktiiviseksi bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomipoikkeavuuksia *in vitro*. Luontaisella F2 $\alpha$ -prostaglandiinilla on havaittu samankaltaisia vaikutuksia, joten kyseessä on todennäköisesti luokkavaikutus.

Rotalla tehtyjen odottamatonta DNA-synteesiä koskeneiden ylimääräisten *in vitro* / *in vivo* -mutageenisuustestien tulokset olivat negatiivisia, mikä viittaa siihen, ettei latanoprostilla ole mutageenisia vaikutuksia. Hiirellä ja rotalla tehtyjen karsinogeenisuustutkimuksen tulokset olivat negatiivisia.

Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole havaittu vaikuttavan urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Rotalla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa laskimoon annetun latanoprostin (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk) ei havaittu olevan alkiotoksinen. Kaniinilla latanoprosti aiheutti kuitenkin alkiokuolemia vähintään 5 mikrog/kg/vrk annoksilla.

Latanoprostin 5 mikrog/kg vuorokausiannos (noin 100-kertainen kliiniseen annokseen verrattuna) aiheutti merkitsevää alkio- ja sikiötoksisuutta, johon liittyi myöhäisten resorptioiden ja keskenmenojen yleistymistä ja sikiöiden painon pienenemistä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsalkoniumkloridi  
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339)  
Natriumkloridi  
Vedetön dinatriumfosfaatti (E339)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

*In vitro* -tutkimusten mukaan tiomersaalia sisältävien silmätippojen sekoittaminen latanoprostiini aiheuttaa saostumia. Jos näitä lääkeaineita käytetään, silmätippojen annostelun välillä on pidettävä vähintään viiden minuutin tauko.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Avatun pakkauksen kesto aika:  
4 viikkoa.

Avatun lääkevalmisteen säilytys:  
Säilytä alle 25 °C.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).  
Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

4 ml värjäämätön LDPE-muovista valmistettu DROP-TAINER<sup>®</sup>-pullo, jossa on värjäämätön LDPE-tiputin, turkoosi polypropeeninen (PP) kierrekorkki ja polyvinyylidikloridista (PVC) valmistettu kutistemuovi DROP-TAINER<sup>®</sup>-pullon kaulan ja kierrekorkin ympärillä.

Yksi pakkaus sisältää 2,5 ml silmätippaluosta vastaten noin 90 tippaa.

Pakkauskoost: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml ja 6 x 2,5 ml liuos.  
Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole markkinoilla.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

27104

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.04.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 01.11.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.06.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latanoprost Sandoz 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost (motsvarande 0,005 % w/v).

En droppe innehåller ca 1,5 mikrogram latanoprost.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 0,2 mg bensalkoniumklorid (motsvarande 0,02 % w/v) som konserveringsmedel och 6,34 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av högt intraokulärt tryck hos patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension.

Sänkning av högt intraokulärt tryck hos pediatrika patienter med högt intraokulärt tryck och pediatrikt glaukom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna (inklusive äldre):*

Rekommenderad dos är en droppe i ögat/ögonen som behandlas en gång dagligen. Effekten blir optimal när Latanoprost Sandoz administreras på kvällen.

Dosen av latanoprost bör inte överstiga en gång dagligen, eftersom tätare applicering visat sig minska den intraokulära trycksänkande effekten.

Om en dos glöms, ska behandlingen fortsätta med följande dos enligt det normala schemat.

Som med alla ögondroppar rekommenderas att patienten trycker på tårpåsen vid den mediala ögonvrån (punktal ocklusion) i en minut för att minska eventuell systemisk absorption. Detta bör göras omedelbart efter instillation av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas innan ögondropparna appliceras och de kan sättas in igen efter 15 minuter.

Om fler än ett lokalt ögonläkemedel används, ska de appliceras med minst fem minuters mellanrum.

### *Pediatrik population*

Latanoprost Sandoz ögondroppar kan användas hos pediatrika patienter i samma dos som hos vuxna. Inga uppgifter finns om prematurer (gestationsålder under 36 veckor). Det finns endast mycket begränsat med uppgifter om barn i åldersgruppen <1 år (4 patienter) (se avsnitt 5.1).

### Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för okulär användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom att öka mängden brunt ögonpigment i irisen. Innan behandlingen påbörjas ska patienterna informeras om att ögonfärgen kan förändras permanent. Behandling av det ena ögat kan leda till bestående heterokromi.

Denna ändring av ögonfärgen har främst påträffats hos patienter vars iris har en blandad färgsättning, d.v.s. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. I studier med latanoprost har färgförändringen i allmänhet skett inom de första 8 månaderna av behandlingen, i sällsynta fall under det andra eller tredje behandlingsåret och inte alls efter fjärde behandlingsåret. Hastigheten med vilken irispigmenteringen framskrider sjunker med tiden och är stabil i fem år. Inverkan av den ökade pigmenteringen efter fem års behandling har inte undersökts. I en öppen 5 års säkerhetsstudie med latanoprost, utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). I de flesta fallen är färgförändringen i irisen liten och kan ofta inte iakttas kliniskt. Incidensen av färgförändringar hos patienter med blandad irisfärg varierade från 7 % till 85 %. Incidensen var högst då irisfärgen var gul-brun.

Hos patienter med homogent blå ögon har ingen färgförändring konstaterats och endast sällan hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon.

Färgförändringen beror på en ökning av melaninhalten i melanocyterna i irisen och inte på en ökning i antalet melanocyter. Typiskt är att den bruna pigmenteringen runt pupillen sprider sig koncentriskt mot de perifera områdena av ögat som behandlas, men också hela irisen eller delar av den kan bli mera brunaktig. Ingen ökning av det bruna irispigmentet har observerats då behandlingen avslutats. Färgförändringen har inte associerats med några symtom eller patologiska förändringar i kliniska studier till dags dato.

Varken födelsemärken eller fräknar på irisen har påverkats av behandlingen. Pigmentkumuleringen i det trabekulära nätverket eller på andra ställen i främre ögonkammaren har inte observerats i kliniska studier. På basis av 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte konstaterats ha några negativa kliniska följdtilstånd och latanoprostbehandling kan fortsätta också om irispigmentering sker. Dock ska patienterna uppföljas regelbundet och om den kliniska situationen kräver det, kan behandling med latanoprost avbrytas.

Det finns endast begränsat med erfarenhet av användning av latanoprost för behandling av kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och hos pigmentärt glaukom. Det finns ingen erfarenhet av användningen av latanoprost hos patienter med inflammatoriskt och neovaskulärt glaukom eller inflammatoriska ögontillstånd.

Latanoprost har ingen eller en försumbar effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av användningen av latanoprost i fall av akut trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas att latanoprost används med försiktighet i dessa situationer tills mera erfarenhet fås.

Det finns endast begränsat med studiedata om användningen av latanoprost under den perioperativa tiden i samband med gråstarrsoperation. Latanoprost ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Latanoprost ska användas med försiktighet till patienter med herpetisk keratit i anamnesen och bör undvikas vid fall av aktiv keratit orsakad av herpes simplex och till patienter som har haft återkommande herpetisk keratit särskilt i samband med prostaglandinanaloger.

Makulärt ödem har rapporterats (se avsnitt 4.8) främst hos afakipatienter, pseudofakipatienter med bruten posterior linskapsel eller med anteriora kammarlinser och patienter som har kända riskfaktorer för cystoid makulär svullnad (t.ex. diabetisk retinopati och okklusion av den retinala venen). Latanoprost ska användas med försiktighet hos afakipatienter, pseudofakipatienter med bruten posterior linskapsel eller anteriora kammarlinser och patienter som har kända riskfaktorer för cystiskt makulärodem.

Latanoprost kan användas med försiktighet hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit.

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling av patienter med astma, men några fall av exacerbation av astma och/eller dyspné har rapporterats sedan läkemedlet kommit ut på marknaden. Patienter med astma ska därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräckligt med erfarenhet, se också avsnitt 4.8.

Periorbitala färgförändringar i huden har observerats och de flesta rapporterna gäller patienter med japansk härkomst. Erfarenhet som samlats tills dato visar att periorbitala färgförändringar av huden inte är bestående och i vissa fall har dessa förändringar gått tillbaka vid fortsatt behandling med latanoprost.

Latanoprostbehandling kan leda till gradvisa förändringar i ögonfransarna och vellushåret i det öga som behandlas och i kringliggande områden; dessa ändringar inkluderar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar eller hår samt av ögonfransar som växer åt fel håll. Förändringarna i ögonfransarna är reversibla då behandlingen avslutas.

Detta läkemedel innehåller 0,2 mg bensalkoniumklorid per ml.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna.

Kontaktlinser ska avlägsnas före användning av detta läkemedel och sättas in igen 15 minuter efter administrering.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan.

Latanoprost Sandoz ska användas med försiktighet hos patienter som har torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

#### Pediatrik population

Uppgifterna om effekt och säkerhet i åldersgruppen <1 år (4 patienter) är mycket begränsade (se avsnitt 5.1). Inga uppgifter finns om prematurer (under 36 veckors gestationsålder).

Hos barn i åldern 0 till <3 år, som främst har primärt kongenitalt glaukom (PCG), är kirurgi (t.ex. trabekulotomi/goniotomi) den primära behandlingsformen.

Långtidssäkerheten hos barn har inte ännu fastställts.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Formella farmakokinetiska interaktionsdata finns ej tillgängliga.

Paradoxal ökning av det intraokulära trycket har rapporterats efter samtidig administrering av två prostaglandinanaloger i ögonen. Därför rekommenderas inte samtidig användningen av två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat.

## Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast gjorts med vuxna.

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Säkerheten av detta läkemedel för användning hos gravida kvinnor har inte fastslagits. Läkemedlet kan ha skadliga farmakologiska effekter på graviditetens förlopp, på det ofödda barnet eller på det nyfödda barnet. Därför ska latanoprost inte användas under graviditet.

#### Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan gå över i bröstmjölken och därför ska latanoprost inte användas av ammande kvinnor eller alternativt ska amningen avslutas.

#### Fertilitet

Latanoprost har inte visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I likhet med andra ögonpreparat kan instillation av ögondroppar orsaka tillfällig dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofil

De flesta biverkningarna relaterar till det okulära systemet. I en öppen säkerhetsstudie på 5 år med latanoprost konstaterades irispigmentering hos 33 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Andra ögonrelaterade biverkningar är i allmänhet övergående och förekommer vid applicering av läkemedlet.

#### Lista på biverkningar

Biverkningarna kategoriseras enligt frekvens enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer				herpetisk keratit*§	
Centrala och perifera nervsystemet			huvudvärk*, yrsel*		
Ögon	hyperpigmentering av irisen; mild eller medelsvår konjunktival hyperemi, ögonirritation (sveda, grynighet, stickningar och känsla av främmande kropp i ögat), förändringar i ögonfransar och vellushår (ökad längd, tjocklek, pigmentering och	punktförmig keratit, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärta, ljuskänslighet, bindhinneinflammation*	svullna ögonlock, torra ögon, keratit*, dimsyn, makulasvullnad, bl.a. cystisk makulasvullnad*, uveit*	irit*, hornhinnesvullnad*, hornhinneerosioner, periorbital svullnad, trikiast*, distikiast*, iriscysta*§, lokal hudreaktion på ögonlocken, mörk färg på ögonlockshuden, pseudopemfigoid i bindhinnan*§	periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	antal av ögonfransar)				
Hjärtat			angina pectoris, hjärtklappning*		instabil angina pectoris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			astma*, dyspné*	försvårad astma	
Magtarmkanalen			Illamående, Kräkning		
Hud och subkutan vävnad			utslag	klåda	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			myalgi*, artralgi*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			bröstsmärta*		

\*Biverkning som rapporterats efter marknadsintroduktionen

§Biverkningsfrekvensen uppskattad enligt "3-regeln"

Mycket sällsynta fall av förkalkning av hornhinnan har associerats med användningen av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med betydande skada på hornhinna.

#### Beskrivning av valda biverkningar

Ingen information finns.

#### Pediatrik population

I två kliniska korttidsstudier (≤12 veckor) med 93 (25 och 68) pediatrika patienter, var säkerhetsprofilerna likadana som hos vuxna och inga nya biverkningar konstaterades. Säkerhetsprofilerna vid kortvarig användning hos olika pediatrika populationer var också likadana (se avsnitt 5.1). Följande biverkningar förekom oftare hos barn än hos vuxna: nasofaryngit och feber.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Förutom ögonirritation och hyperemi i bindhinnan finns inga kända okulära biverkningar vid överdosering av latanoprost.

Om Latanoprost Sandoz av misstag intas oralt kan följande information vara till nytta: En flaska innehåller 125 mikrogram latanoprost. Över 90 % av latanoprost metaboliseras under första passagen

genom levern. En intravenös infusion på 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga resulterade i ett medelvärde i plasmakoncentration 200 gånger högre än under klinisk behandling och inducerade inga symtom, men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärta, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettning. Hos apa har latanoprost använts i form av intravenös infusion i doser på upptill 500 mikrogram/kg utan större inverkan på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apa har associerats med övergående bronkkonstriktion. Hos patienter med medelsvår astma inducerade latanoprost dock inte bronkkonstriktion då läkemedlet applicerades lokalt i ögonen i en dos som var sju gånger högre än den kliniska latanoprost dosen.

Om överdosering med Latanoprost Sandoz sker, ska behandlingen vara symtomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, läkemedel mot glaukom, miotika  
ATC-kod: S01EE01

Den aktiva substansen latanoprost, en analog av prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , är en selektiv prostanoid FP-receptoragonist som sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten. Det intraokulära trycket börjar sjunka hos människa ca 3–4 timmar efter applicering och den maximala effekten uppnås efter 8–12 timmar. Trycksänkningen bibehålls i åtminstone 24 timmar.

Studier med djur och människa antyder att den viktigaste verksamsmekanismen är utökat uveoskleralt utflöde, trots att även en viss ökning av utflödesfaciliteten (minskning av utflödesmotståndet) har rapporterats hos människa.

Nyckelstudier har påvisat att behandling med latanoprost är effektiv som monoterapi. Dessutom har kliniska studier med kombinationsbehandlingar utförts. Detta inkluderar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Kortvariga studier (1 eller 2 veckor) antyder att effekten av latanoprost är additiv då läkemedlet kombineras med adrenerga agonister (dipivefrin), karboanhydrashämmare i tablettform (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinerga agonister (pilocarpin).

Enligt kliniska studier har latanoprost ingen signifikant effekt på produktionen av kammarvatten. Latanoprost har inte visats ha någon effekt på blodkammarvattenbarriären.

Latanoprost har ingen effekt eller en försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när läkemedlet används i kliniska doser och enligt studier med apa. Dock kan mild eller medelsvår konjunktival eller episkleral hyperemi förekomma då latanoprost appliceras lokalt.

Långvarig behandling med latanoprost i ögat på apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte blodflödet i näthinnan enligt fluoresceinangiografiska undersökningar.

Kortvarig behandling med latanoprost har inte förorsakat läckage av fluorescein i det posteriora segmentet av pseudofakiska ögon hos människa.

Då latanoprost använts i kliniska doser, har man inte funnit att läkemedlet skulle ha någon signifikant farmakologisk effekt varken på det kardiovaskulära eller respiratoriska systemet.

#### Pediatrik population

Effekten av latanoprost hos pediatrika patienter  $\leq 18$  års ålder fastslogs i en klinisk dubbelblindad studie som pågick i 12 veckor och där man jämförde latanoprost med timolol hos 107 patienter som hade diagnostiserats med okulär hypertension och pediatrikt glaukom. Nyfödda förutsattes ha en gestationsålder på minst 36 veckor. Patienterna fick antingen 0,005 % latanoprost en gång dagligen



eller 0,5 % timolol (eller alternativt 0,25 % för barn under 3 år) två gånger dagligen. Den primära effektvariabeln utgjordes av den genomsnittliga sänkningen av det intraokulära trycket vid studievecka 12 jämfört med trycket i början av studien. De genomsnittliga sänkningarna av det intraokulära trycket var lika i latanoprost- och timololgruppen. I alla åldersgrupper som ingick i studien (0 till < 3 år, 3 till < 12 år och 12 till 18 år) var den genomsnittliga sänkningen av det intraokulära trycket vid studievecka 12 lika i latanoprost- och timololgruppen. Märk dock att uppgifterna om effekt i åldersgruppen 0 till < 3 år baserade sig endast på 13 patienter som behandlades med latanoprost och att ingen relevant effekt konstaterades hos de 4 patienter i åldersgruppen 0 till < 1 år som deltog i den pediatrika kliniska studien. Inga uppgifter finns om prematurer (under 36 veckors gestationsålder).

Hos patienterna med primärt kongenitalt/infantilt glaukom (PCG) sjönk det intraokulära trycket i liknande utsträckning i latanoprost- och timololgruppen. Gruppen av patienter som inte hade primärt kongenitalt/infantilt glaukom utan t.ex. juvenilt öppenvinkelglaukom eller afakiskt glaukom (non-PCG-gruppen) uppvisade likadana resultat som gruppen av patienter som hade primärt kongenitalt/infantilt glaukom.

Effekten på det intraokulära trycket konstaterades efter den första behandlingsveckan och upprätthölls under hela den 12 veckor långa studietiden, såsom fallet är också för vuxna patienter.

Tabell: Sänkningen av det intraokulära trycket (mmHg) enligt behandlingsgrupp vid vecka 12 och i början av studien				
	Latanoprost n=53		Timolol n=54	
Genomsnittstryck i början (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Förändringen vid vecka 12 jämfört med början av studien †(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-värde vs. timolol	0,2056			
	PCG n=28	Non-PCG n=25	PCG n=26	Non-PCG n=28
Genomsnittstryck i början (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Förändringen vid vecka 12 jämfört med början av studien †(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-värde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standard error (standardfel).

†Justerat uppskattningsvärde enligt kovariansanalys (ANCOVA).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Latanoprost (molekylvikt 432,58) är en prodrug (isopropylester) som i sig är inaktiv men som efter hydrolys till latanoprostsyra blir biologiskt aktiv.

Prodrugen absorberas väl genom hornhinnan och allt läkemedel som når kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom hornhinnan.

Studier med människa antyder att den högsta koncentrationen i kammarvattnet nås ungefär två timmar efter topikal administrering. Efter okulär applicering hos apa distribueras latanoprost i första hand till ögats anteriora segment, bindhinnorna och ögonlocken. Endast små mängder av läkemedlet når det posteriora området.

Latanoprostsyran metaboliseras knappast alls i ögat. Den huvudsakliga ämnesomsättningen sker i levern. Halveringstiden i plasmat är 17 minuter för människa. De huvudsakliga ämnesomsättningsprodukterna är 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetanormetaboliterna som enligt djurstudier inte utövar någon eller endast en svag biologisk effekt. De utsöndras huvudsakligen med urinen.

### *Pediatrik population*

En öppen farmakokinetikstudie gällande koncentrationen av latanoprostsyra i plasmata genomfördes med 22 vuxna och 25 pediatrika patienter (åldern mellan nyfödd och < 18 år) som hade okulär hypertension och glaukom. Alla åldersgrupper behandlades med 0,005 % latanoprost, en droppe dagligen i båda ögonen minst i 2 veckor. Den systemiska exponeringen för latanoprostsyra var ungefär 2-faldig hos barn i åldern 3 till < 12 år och 6-faldig hos barn < 3 år jämfört med vuxna, men en bred säkerhetsmarginal mot systemiska biverkningar bibehölls (se avsnitt 4.9). I alla åldersgrupper uppnåddes maximikoncentrationen i plasmata 5 minuter efter dosadministrering. Medianhalveringstiden för elimineringen från plasmata var kort (< 20 minuter) och den var lika hos barn och vuxna och resulterade inte i kumulering av latanoprostsyra i den systemiska blodcirkulationen under stabila förhållanden.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära och den systemiska toxiciteten av latanoprost har undersökts hos ett flertal djurarter. Allmänt taget är latanoprost vältolererat och dess säkerhetsmarginal mellan de kliniska okulära doserna och den systemiska toxiciteten är åtminstone 1 000-faldig. Höga doser av latanoprost, ca 100 gånger den kliniska dosen per kg kroppsvikt, som gavs intravenöst till osövdapå ökade andningshastigheten, vilket förmodligen återspeglar kortvarig bronkkonstruktion. Enligt djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha några sensibiliserande egenskaper.

Inga toxiska effekter har konstaterats i ögat då doser på upp till 100 mikrogram/öga/dygn använts hos kanin eller apa (den kliniska dosen är ca 1,5 mikrogram/öga/dygn). Dock har man konstaterat att hos apa leder latanoprost till ökad irispigmentering. Mekanismen för denna ökade pigmentering förefaller att bero på stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna i regnbågshinnan utan några proliferativa ändringar. Färgförändringen i irisen kan bli permanent.

I långvariga okulära toxicitetsstudier där latanoprost administrerats i en dos på 6 mikrogram/öga/dygn har det visat sig att ögonlocksspringan ökat. Denna effekt är reversibel och förekommer när högre doser än den kliniska doseringen används. Denna effekt har inte konstaterats hos människa. Latanoprost gav negativt resultat i omvänt bakteriellt mutationstest, genmutationstester hos muslymfom och mikronukleustest hos mus. Kromosomavvikelser konstaterades *in vitro* i humana lymfocyter. Liknande verkningar observerades med prostaglandin F<sub>2α</sub> som är det naturliga prostaglandinet, vilket antyder att det gäller en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier med *in vitro/in vivo* oplanerad DNA-syntes hos råttor gav negativa resultat och antyder att latanoprost saknar mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier med mus och råttor gav negativa resultat.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur. I en embryotoxicitetsstudie med råttor observerades ingen embryotoxicitet då latanoprost gavs intravenöst (på doser på 5, 50 och 250 mikrogram/kg/dygn). Dock orsakade latanoprost embryofetala effekter på kanin då dosen var 5 mikrogram/kg/dygn och över.

Dosen 5 mikrogram/kg/dygn (ca 100 gånger den kliniska dosen) ledde till signifikant embryofetal toxicitet som kännetecknades av en ökning av sen embryoresorption och missfall och av nedsatt vikt hos fostren.

Inga teratogena effekter har konstaterats.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid  
Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339)

Natriumklorid  
Vattenfritt dinatriumfosfat (E339)  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

*In vitro*-studier har visat att utfällning förekommer när ögondroppar som innehåller tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används, ska ögondropparna appliceras med ett tidsintervall på åtminstone fem minuter.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet:  
4 veckor.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet:  
Förvaras vid högst 25 °C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).  
Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml ofärgad DROP-TAINER®-flaska av LDPE-plast med en ofärgad LDPE-droppinsats och ett turkost skruvlock av polypropen (PP) samt med krympplast av polyvinylklorid (PVC) kring DROP-TAINER®-flaskans hals och skruvlock.

Varje droppflaska innehåller 2,5 ml ögondroppar, lösning motsvarande cirka 90 droppar lösning.

Förpackningsstorlekar: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml lösning.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27104

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 01.04.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 01.11.2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.06.2022