

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

Yliherkkyys 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, haittavaikutuksen 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. Näitä 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 Sandoz tulee käyttää varoen potilaille, joilla on silmien kuivuutta ja potilaille, joiden sarveiskalvo voi heikentyä.

Pitkäaikaisen käytön yhteydessä potilaiden vointia on seurattava.

Pediatriiset potilaat

Teho 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 synnynnäinen 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 paradoksisia silmänpaineen kohoamista. Tästä syystä kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiini-analogin tai prostaglandiinijohdannaisen samanaikaista käyttöä ei suositella.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Fertilitteetti, 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.

Fertilitteetti

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 latanoprosti silmätippojen 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).

Ein-järjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
Infektiot				herpeskeratiitti*		
Hermosto			päänsärky*, heitehuimaus*			
Silmät	värikalvon hyperpigmentaatio, lievä tai kohtalainen sidekalvon verokkyys, silmien ärsytys (polte, kutina, kirvely, hiekkaisuuden tai vierasesineen tunne), silmäripsien ja ihokarvojen muutokset silmäluomessa (silmäripsien	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 silmluomilla, silmluomien ihon tummeneminen,	periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
	pidentyminen, paksuuntuminen, tummuminen ja runsastuminen)			silmän sidekalvon pseudopemfigoidi* [§]		
Sydän			angina, sydämentykytys*		epästabiili angina	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			astma*, hengenahdistus*	astman paheneminen		
Iho ja ihonalainen kudos			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 (≤ 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

Jos Latanoprost Sandozia niellään 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. Keskvaikeaa 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 uveoskleraalisien ulosvirtauksien 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 (pilokarpiini) kanssa.

Kliinisten tutkimusten perusteella latanoprosti ei vaikuta merkittävästi 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 merkittäviä 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-prosenttista latanoprostia kerran vuorokaudessa tai 0,5-prosenttista timololia

(alle 3-vuotiaiden tutkimushenkilöiden kohdalla voitiin vaihtoehtoisesti käyttää 0,25-prosenttista 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 synnyttävän 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 lääkehoidon 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 Farmakokineetiikka

Latanoprosti (molekyylipaino 432,58) on isopropyylisterimuotoinen 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 puoliintumisaika 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.

Pediatriiset 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-prosentista latanoprostia kumpaankin silmään kerran vuorokaudessa vähintään 2 viikon ajan. Systeeminen altistus latanoprostihapolle oli 3–< 12-vuotaiden ikäryhmässä noin 2 kertaa suurempi ja alle 3-vuotaiden ikäryhmässä 6 kertaa suurempi kuin aikuisilla, mutta systeemisten hättätapahtumien 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 α -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 merkittävää alkio- ja sikiötoksisuutta, johon liittyi myöhäisten resorptioiden ja keskenmenojen yleistymistä ja sikiöiden painon pienenemistä.

Teratogeenisiä 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 pakkauskoot

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

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

Pakkauskoot: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml ja 6 x 2,5 ml liuos.
Kaikkia pakkauskokoja 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

12.11.2018