

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oftastad 50 mikrog/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml silmätippaliuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia.

2,5 ml liuosta (yhden silmätippapullon sisältö) sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia.

Yhdessä tipassa liuosta on noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml silmätippaliuosta sisältää 0,2 mg bentsalkoniumkloridia ja 6,34 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Silmätippaliuos on kirkas, väritön neste.

pH-arvo: 6,4 - 7,0.

Osmolaliteetti: 240 - 290 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio.

Kohonneen silmänpaineen alentaminen lapsilla, joilla on silmän hypertensio ja lasten glaukooma.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat):

Hoitosuositus on yksi tippa sairaaseen silmään (tai silmiin) kerran vuorokaudessa. Paras mahdollinen teho saavutetaan, kun lääke annostellaan iltaisin.

Oftastad-silmätippoja ei pidä annostella useammin kuin kerran vuorokaudessa, sillä useammin tapahtuvan annostelun on todettu heikentävän lääkkeen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos potilas unohtaa yhden annoksen, tulee hoitoa jatkaa normaaliin tapaan taas seuraavana päivänä.

Pediatriset potilaat:

Oftastad-silmätippoja voidaan käyttää lapsille samoina annoksina kuin aikuisille. Tietoja valmisteiden käytöstä ennenaikaisesti syntyneille (sikiöiältään alle 36-viikkoisille) ei ole. Tietoja valmisteiden käytöstä alle 1-vuotiaille (4 potilasta) on vähän (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Silmään.

Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, suositellaan silmän sisänurkassa olevan kyynelpussin painamista minuutin ajan lääkkeen annostelun jälkeen mahdollisen elimistön imeytymisen vähentämiseksi. Silmänurkkaa olisi painettava heti jokaisen tipan annostelun jälkeen.

Piilolinssit on poistettava silmistä ennen annostelua, ja ne voi laittaa takaisin 15 minuutin kuluttua.

Jos potilas käyttää useampaa kuin yhtä silmä lääkevalmistetta, on lääkkeiden antovälin oltava vähintään 5 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Latanoprostin käyttö voi vähitellen muuttaa silmien väriä lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava, että lääke saattaa johtaa hoidettavan silmän pysyvään värinmuutokseen. Toispuoleinen hoito voi johtaa pysyvään heterokromiaan.

Silmien värimuutosta on ilmennyt pääosin potilailla, joiden värikalvo on ollut monisävyinen, kuten esimerkiksi siniruskea, harmaanruskea, keltaruskea tai vihreäruskea. Latanoprostitutkimuksissa muutos havaittiin tavallisesti ensimmäisten kahdeksan hoitokuukauden aikana. Joskus harvemmin muutos alkoi vasta toisen tai kolmannen vuoden aikana, mutta ei enää neljännen hoitovuoden jälkeen. Värikalvon pigmentaatiomuutosten eteneminen hidastuu ajan myötä, ja muutos pysähtyy viidenteen hoitovuoteen mennessä. Lisääntyneen pigmentoitumisen vaikutuksia on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. Avoimessa, viisi vuotta kestäneessä, latanoprostin turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa värikalvon pigmentaatiomuutoksia ilmeni 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8). Värikalvon värimuutos on useimmissa tapauksissa lievä, eikä sitä usein havaita kliinisesti. Monivärisen värikalvon omaavilla potilailla värimuutosten ilmaantuvuus oli 7 - 85 %, ja ilmaantuvuus oli suurin sellaisilla potilailla, joiden värikalvo oli keltaruskea. Värimuutoksia ei ole todettu lainkaan tasaisen siniset silmät omaavilla potilailla, ja muutoksia on todettu vain harvoin potilailla, joilla oli tasaisen harmaat, vihreät tai ruskeat silmät.

Värimuutokset johtuvat värikalvon stroomassa olevien melanosyyttien lisääntyneestä melaniinisäällöstä, ei melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Tyypillisessä tapauksessa mustuaista ympäröivä ruskea pigmentaatio lähtee leviämään konsentrisesti hoidetun silmän ulkoreunoja kohti; mutta on myös mahdollista, että koko värikalvo tai sen osa muuttuu ruskehtavammaksi. Värikalvon ruskean pigmentin lisääntymistä edelleen ei enää ole havaittu sen jälkeen, kun hoito on keskeytetty. Tähän mennessä suoritettujen kliinisten tutkimusten yhteydessä ei ole havaittu muita tähän muutokseen liittyviä oireita eikä patologisia muutoksia.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon neevuksiin eikä pilkkuihin. Kliinisissä tutkimuksissa pigmentin ei ole havaittu kertyvän trabekkelikudokseen eikä muualle silmän etukammioon. Viiden vuoden kliinisen kokemuksen perusteella värikalvon lisääntyneellä pigmentaatiolla ei olisi kliinisesti haitallisia seurauksia, ja latanoprostihoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmentoitumista ilmenisikin. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti, ja Oftastad-hoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset latanoprostin käytöstä kroonisessa ahdaskulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa sekä pigmenttiglaukoomassa ovat rajalliset. Latanoprostin käytöstä ei ole lainkaan kokemusta tulehduksellisen ja värikalvon uudissuonien aiheuttaman glaukooman hoidossa, silmän tulehduksellisissa tiloissa eikä synnyntäisessä glaukoomassa. Latanoprostilla ei ole lainkaan vaikutusta, tai sillä on vain vähäinen vaikutus mustuaiseen, mutta kokemuksia sen käytöstä ahdaskulmaglaukooman akuuttikohtauksissa ei ole. Varovaisuuteen on siksi syytä Oftastadin käytössä tällaisissa tiloissa, kunnes lisäkokemusta on kertynyt.

Tutkimustietoja latanoprostin käytöstä kaihielikkauksen perioperatiivisessa vaiheessa on vain rajallisesti. Varovaisuutta on siksi noudatettava Oftastadin käytössä tällaisten potilaiden hoidossa.

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 (ks. kohta 4.8) on ilmennyt pääasiassa afakiapotilailla; sellaisilla pseudofakiapotilailla, joilla oli repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammoliinssissä; sekä potilailla, joilla oli rakkulaisen makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia ja verkkokalvon laskimon tukos). Varovaisuuteen on syytä määrättäessä Oftastadia afaakkisille tai pseudoafaakkisille potilaille; tai sellaisille potilaille, joilla on repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammoliinssissä; tai joilla on tunnettuja rakkulaisen makulaturvotuksen riskitekijöitä.

Potilaille, joilla on värikalvon/suonikalvoston tulehduksille tunnetusti altistavia riskitekijöitä, Oftastadia voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen.

Kokemusta astmapotilaiden hoidosta on vain rajallisesti, mutta vaikuttavan aineen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muutamia astman ja/tai hengenahdistuksen pahenemistapauksia. Astmapotilaiden hoidossa on siksi syytä erityiseen varovaisuuteen, kunnes asiasta on saatu riittävästi kokemusta (ks. myös kohta 4.8).

Silmäkuoppaa ympäröivän ihoalueen värjäytymistä on havaittu. Suurin osa näistä tapauksista on todettu japanilaisilla potilailla. Tähänastisen kokemuksen perusteella silmäkuoppaa ympäröivän ihon värjäytyminen ei ole pysyvää, ja se on joissakin tapauksissa hävinnyt latanoprostin käytön vielä jatkuessa.

Latanoprosti voi vähitellen muuttaa hoidettavan silmän ja sitä ympäröivällä alueella olevia silmäripsiä ja ohuita ihoarvoja (vellus). Silmäripset tai muut karvat voivat pidentyä, paksuuntua, tummentua tai tuuhentua, ja silmäripset saattavat lähteä kasvamaan väärään suuntaan. Silmäripsimuutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot < 1-vuotiailla (4 potilasta) ovat erittäin vähäiset (ks. kohta 5.1). Tietoja ennenaikaisesti syntyneistä (sikiöältäään alle 36-viikkoisille) 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.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on silmälääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttavan pisteistä ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Se voi myös ärsyttää silmiä, ja sen tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinssejä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä tippoja usein tai pitkään sellaisilla potilailla, joilla on kuivat silmät tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut. Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä piilolinsseihin, joten ne on poistettava ennen Oftastadin annostelua. Piilolinsit voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Täydellisiä tietoja mahdollisista lääkeaineinteraktioista ei ole saatavilla.

Silmänpaineen paradoksaalista kohoamista on raportoitu, kun silmään on annettu kahta prostaglandiini-analogia samanaikaisesti. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiini-analogin tai prostaglandiinijohdoksen samanaikaista käyttöä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkkeen turvallisuutta raskaana olevien naisten hoidossa ei ole varmistettu. Valmistella saattaa olla potentiaalisesti haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden kulkuun, syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen. Näin ollen Oftastadia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat erittyä ihmisen rintamaitoon, joten Oftastadia ei pidä käyttää imetyksen yhteydessä. Vaihtoehtoisesti imettäminen olisi lopetettava.

Fertiliteetti

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kuten silmätipppavalmisteiden käytön yhteydessä yleensäkin, voi tippojen laitto aiheuttaa tilapäistä näkökentän sumenemista. Potilaiden pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita vasta kun näkökyky on ennallaan.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa haittavaikutuksista liittyvät silmiin. Avoimessa, viisi vuotta kestäneessä latanoprostin turvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa värikalvon pigmentaatiomuutoksia todettiin 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmiin liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä, ja niitä ilmenee lääkkeen annostelun yhteydessä.

b. Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan 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 silmän sidekalvon verekyys; silmä-ärsytys (polttelu, karheus, kutina, pistely ja vierasesinetuntemus); silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset	Pisteinen sarveiskalvotulehdus, useimmiten oireeton; luomitulehdus; silmäkipu, valonarkuus, silmän sidekalvotulehdus*	Silmäluomien turvotus; silmien kuivuminen; keratiitti*; näön hämärtyminen; makulaturvotus, mukaan lukien kystoidi makulaturvotus*; uveiitti	Värikalvon tulehdus*; sarveiskalvon edeema*, sarveiskalvon eroosio; periorbitaalinen edeema; trikiaasi*; distikiaasi, iiriskysta*§; paikallistunut ihoreaktio silmäluomilla; silmäluomien ihon	Periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen

	silmäluomessa (silmäripsien piteneminen, paksuneminen, pigmentaatio ja tuuheneminen)			tummeneminen; silmän sidekalvon pseudopemfigoidi*§	
Sydän			Angina, sydämentykytys*		Epästabiili angina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*; hengenahdistus*	Astman paheneminen	
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi*; oksentelu*		
Iho ja ihonalaiskudokset			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

Haittavaikutukset, joita on raportoitu fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä: Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei ole tietoa.

d. Pediatriset potilaat

Kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (≤ 12 viikkoa), joihin osallistui 93 (25 ja 68) lasta, turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla eikä uusia haittavaikutuksia todettu. Myös lyhyen aikavälin turvallisuusprofiilit pediatrien potilaiden alaryhmissä olivat samanlaiset (ks. kohta 5.1). Useammin kuin aikuisilla lapsilla todettiin haittavaikutuksina nasofaryngiittia ja kuumetta.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Silmän ärsytystä ja sidekalvon verekkyyttä lukuun ottamatta latanoprostin yliannostuksen ei tiedetä aiheuttavan muita silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Jos Oftastadia on vahingossa otettu suun kautta, voi seuraavista tiedoista olla hyötyä:

Yksi pullo sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % lääkeaineesta metaboloituu maksan ensikierron aikana. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu 3 mikrog/kg:n annos laskimonsisäisenä

infuusiona ei aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5 - 10 mikrog/kg:n annos aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Apinoille latanoprostia on annettu laskimonsisäisenä infuusiona aina annokseen 500 mikrog/kg saakka ilman suurempia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään.

Apinoilla latanoprostin laskimonsisäiseen antoon on liittynyt ohimenevää bronkokonstriktiota. Latanoprosti ei kuitenkaan aiheuttanut bronkokonstriktiota potilaille, joilla oli keskivaikea keuhkoastma, kun lääkettä annosteltiin silmiin seitsemänkertaisena annoksena normaaliin kliiniseen hoitoannokseen verrattuna.

Mahdollisten latanoprostin aiheuttamien yliannostustapausten hoidon on oltava oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet; prostaglandiini-analogit
ATC-koodi: S01EE01

Lääkevalmisteen vaikuttava aine, latanoprosti, on prostaglandiini F_{2α}-analogi, joka on erittäin selektiivinen FP-prostanoidireseptorin agonisti. Lääkeaine alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista. Ihmisellä silmänpaineen lasku alkaa noin 3 - 4 tunnin kuluttua annostelusta, ja enimmäisvaikutus saavutetaan 8 - 12 tunnin kuluttua. Silmänpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tunnin ajan.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että valmisteen pääasiallinen vaikutusmekanismi olisi uveoskleraalisien ulosvirtauksen lisääminen, mutta lisäksi lääkeaineen on raportoitu helpottavan ulosvirtausta (vähentävän poistumisvastusta) ihmisillä jonkin verran.

Pivotaalitutkimukset ovat osoittaneet latanoprostimonoterapian tehokkuuden. Lisäksi on tehty kliinisiä tutkimuksia yhdistelmäkäytöstä. Näihin tutkimuksiin kuuluivat tutkimuksia, joissa osoitettiin latanoprostin olevan tehokas yhdessä beetasalpaajien (timololin) kanssa. Lyhytaikaiset (1 tai 2 viikkoa kestäneet) tutkimukset viittaavat siihen, että latanoprostin vaikutus olisi additiivinen yhdessä adrenergisten agonistien (dipivalyyliadrenaliinin) ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien (asetatsoliamidin) kanssa, sekä ainakin osittain additiivinen kolinergeisten agonistien (pilocarpiinin) kanssa.

Kliinisten tutkimusten mukaan latanoprostilla ei ole merkitsevää vaikutusta kammionestetuotantoon. Latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan veri-etukammioneste-esteeseen.

Latanoprostilla todettiin vain vähäinen tai ei minkäänlainen vaikutus silmänsisäiseen verenkiertoon, kun sitä käytettiin kliinisissä annoksissa tai apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Paikalliskäytön yhteydessä voi kuitenkin esiintyä lievää tai kohtalaista silmän sidekalvon tai episkleeran verkkyyttä.

Latanoprostin pitkäaikaishoidon yhteydessä apinoilla, joille oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei todettu merkkejä vaikutuksista verkkokalvon verisuoniin, kun tilannetta tutkittiin fluoreseiniangiografian avulla. Lyhytaikaisessa hoidossa latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiniuvoon ihmisen pseudofaakkisten silmien takaosassa.

Kliinisillä latanoprostiannoksilla ei ole havaittu merkittäviä farmakologisia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään eikä hengityselimiin.

Pediatriset potilaat

Latanoprostin teho ≤ 18-vuotiailla potilailla osoitettiin 12 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa latanoprostia verrattiin timololiin. Tutkimukseen osallistui 107 potilasta, joilla on silmän hypertensio ja lasten glaukooma. Tutkimukseen osallistuneiden vastasyntyneiden piti olla sikiöältään vähintään 36-viikkoisia. Potilaat saivat joko latanoprostia 50 mikrog/ml kerran vuorokaudessa

tai timololia 0,5 % (tai alle 3-vuotiaat tutkittavat vaihtoehtoisesti 0,25 %) kahdesti vuorokaudessa. Ensisijainen tehomuuttaja oli keskimääräinen silmänpaineen (IOP) aleneminen viikon 12 kohdalla lähtöarvoon verrattuna. Keskimääräinen silmänpaineen aleneminen latanoprosti- ja timololiryhmissä oli samansuuruinen. Kaikissa tutkituissa ikäryhmissä (0– < 3-vuotiaat, 3– < 12-vuotiaat ja 12–18- vuotiaat) latanoprostia saaneiden keskimääräinen silmänpaineen aleneminen viikon 12 kohdalla oli samansuuruinen kuin timololiryhmässä. Hoidon tehoa koskevat tiedot ikäryhmän 0– < 3- vuotiaat osalta perustuvat kuitenkin vain 13:n latanoprostia saaneen tutkittavan tietoihin eikä kliinisessä lapsitutkimuksessa osoitettu oleellista tehoa 0– < 1-vuotiaiden ikäryhmän 4 potilaalla. Tietoja valmisteen käytöstä ennenaikaisesti syntyneillä (sikiöiältään alle 36-viikkoisilla) ei ole.

Primaaria synnynnäistä/lapsuusiän glaukoomaa (PCG) sairastavien alaryhmässä silmänpaineen aleneminen oli samansuuruista sekä latanoprosti- että timololiryhmässä. Ei-PCG-tautimuotoa (esim. nuoruusiän avokulmaglaukooma, afaakkisen silmän glaukooma) sairastavien alaryhmässä tulokset olivat samanlaiset kuin PCG-ryhmässä.

Silmänpaineeseen kohdistuva vaikutus havaittiin ensimmäisen hoitoviikon jälkeen (ks. taulukko) ja vaikutus säilyi koko 12 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan samanlaisena kuin aikuisilla.

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 = keskivirhe

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

5.2 Farmakokinetiikka

Latanoprosti (molekyylipaino: 432,58) on isopropyyliesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta joka hydrolysoiduttuaan latanoprostihapoksi muuttuu biologisesti aktiiviseksi aineeksi.

Tämä aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyä aikana.

Ihmisillä suoritettujen tutkimukset ovat osoittaneet, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikallisesta annostelusta. Paikalliskäytössä apinoilla latanoprosti jakaantuu ensisijaisesti silmän etuosaan, sidekalvoon ja silmäluomiin. Takaosaan siirtyy vain erittäin pieniä lääkemääriä.

Latanoprostihappo ei käytännössä metaboloitu silmässä lainkaan. Pääasiallinen metabolia tapahtuu sen sijaan maksassa. Puoliintumisaika ihmisen plasmassa on 17 minuuttia. Eläintutkimuksissa aineen päämetaboliiteilla, eli 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranorimetaboliiteilla, ei ollut lainkaan biologista vaikutusta, tai niiden vaikutus oli hyvin vähäinen. Eläintutkimuksissa metaboliitit erittyivät pääasiassa virtsaan.

Pediatriset potilaat

Latanoprostihappopitoisuutta plasmassa selvitettiin avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui 22 aikuista ja 25 lasta (iältään vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin), joilla oli silmän hypertensio ja glaukooma. Kaikkien ikäryhmien potilaille annettiin latanoprostia 50 mikrog/ml yksi tippa vuorokaudessa vähintään 2 viikon ajan. Latanoprostihapon systeeminen altistus aikuisiin verrattuna oli suunnilleen 2 kertaa suurempi 3–< 12-vuotiaiden ryhmässä ja 6 kertaa suurempi alle 3-vuotiaiden ryhmässä, mutta systeemisten haittavaikutusten osalta laaja turvallisuusmarginaali säilyi (ks. kohta 4.9). Kaikissa ikäryhmissä huippupitoisuus plasmassa saavutettiin keskimäärin 5 minuutin kuluttua annoksesta. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli lyhyt (< 20 minuuttia), se oli samanlainen sekä lapsilla että aikuisilla eikä vakaassa tilassa aiheuttanut latanoprostihapon kertymistä systeemiseen verenkiertoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Latanoprostin silmä- ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleisesti ottaen hyvin siedetty aine, ja turvallisuusväli silmään annetun kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden välillä on vähintään 1 000-kertainen. Suuret, painokiloa kohti määritettyyn kliiniseen annokseen verrattuna noin 100-kertaiset latanoprostiannokset lisäsivät laskimonsisäisesti annosteltuina nukuttamattomien apinoiden hengitystiheyttä. Tämä on luultavasti seurausta lyhytkestoisesta bronkokonstriktiosta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa latanoprostilla ei ole todettu herkistäviä ominaisuuksia.

Valmisteella ei todettu toksisia vaikutuksia kanien tai apinoiden silmiin annoksilla, jotka olivat enimmillään 100 mikrogrammaa/silmä/vrk (kliinisessä käytössä annos on noin 1,5 mikrog/silmä/vrk). Latanoprostin on kuitenkin osoitettu lisäävän värikalvon pigmentaatiota apinoilla.

Pigmentaation lisääntymisen mekanismi näyttää perustuvan värikalvon melanosyyttien melaniinituotannon stimuloitumiseen ilman havaittavia proliferatiivisia muutoksia. Värikalvon värimuutos voi olla pysyvä.

Pitkäaikaisissa, silmään kohdistuvaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa on myös todettu 6 mikrogramman latanoprostiannosten silmää kohti (vuorokaudessa) suurentavan luomirakoa. Vaikutus on korjaantuva, ja sitä esiintyy kliinisen annostason ylittävillä annoksilla. Tätä vaikutusta ei ole nähty ihmisillä.

Latanoprosti todettiin inaktiiviseksi bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomiaberraatioita *in vitro*. Samankaltaisia vaikutuksia nähtiin myös F_{2α}-prostaglandiiniin (elimistön oma prostaglandiini), mikä osoittaa, että kyseessä on luokkavaikutus.

Rotilla tehdyt, solun sisään ohjelmoitua DNA:n korjausmekanismia (unscheduled DNA synthesis) koskevat ylimääräiset *in vitro*-/*in vivo*-mutageenisuustestit olivat negatiivisia ja osoittavat, ettei latanoprosti ole mutageeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset olivat negatiivisia.

Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa ei havaittu alkiotoksisuutta, kun latanoprostia annettiin laskimonsisäisesti (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk). Latanoprosti aiheutti kuitenkin alkiokuolemia kaneilla, kun lääkeannos oli 5 mikrog/kg/vrk tai enemmän.

Kun latanoprostia annettiin 5 mikrog/kg/vrk (noin 100-kertainen annos kliiniseen annokseen verrattuna), lääke aiheutti merkittävää alkio- ja sikiötoksisuutta. Näille toksisuuksille oli ominaista myöhäisen resorption ja keskenmenojen lisääntyminen, sekä tavallista pienemmät (kevyemmät) sikiöt.

Teratogeenista potentiaalia ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi,
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumfosfaatti,
natriumkloridi,
puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

In vitro -tutkimuksissa on todettu sakkautumista, kun tiomersaalia sisältäviä silmätippoja on sekoitettu latanoprosti-valmisteiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä käytettäessä on eri silmätippojen antovälin oltava vähintään 5 minuuttia.

6.3 Kestoaika

Avaamattomassa pullossa:
2 vuotta.

Avatussa silmätippullossa:
4 viikkoa avaamisen jälkeen.

Avaamisen jälkeen lääke on säilytettävä alle 25 °C:ssa. Kun avaamisesta on kulunut neljä viikkoa, on pullossa mahdollisesti jäljellä oleva lääke hävitettävä (jos kaikkea ei vielä ole käytetty).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

LDPE-pullo, jossa on HDPE-turvakierrekorkki sekä LDPE-pipetti.

Yksi pullo sisältää 2,5 ml silmätippaluosta, joka vastaa noin 80 tippaa.

Pakkauskoost:

1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml ja 6 x 2,5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27906

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.2010 / 31.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oftastad 50 mikrog/ml, ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.

2,5 ml ögondroppar, lösning (en flaska ögondroppar) innehåller 125 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 0,2 mg bensalkoniumklorid och 6,34 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, ofärgad lösning.

pH-värde: 6,4 - 7,0.

Osmolalitet: 240–290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av det intraokulära trycket vid glaukom med öppen kammarvinkel samt vid okulär hypertension.

Sänkning av det intraokulära trycket hos barn med förhöjt intraokulärt tryck och barnglaukom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre patienter):

Rekommenderad behandling är en droppe dagligen i det påverkade ögat (ögonen). Optimal effekt uppnås då läkemedlet administreras på kvällen.

Doseringen av Oftastad bör ej överstiga en gång dagligen då tätare doseringsintervall har visat sig ge sämre trycksänkande effekt.

Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta som vanligt följande dag.

Pediatrik population:

Doseringen av Oftastad ögondroppar till barn är densamma som till vuxna. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor). Data för gruppen < 1 år (fyra patienter) är begränsade (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Okulär användning.

Som med alla ögondroppar, rekommenderas att man komprimerar tårkanalen vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) under 1 minut efter administrering för att minska risken för systemisk absorption. Detta bör göras omedelbart efter administreringen av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas innan administrering av ögondropparna och kan sättas in igen efter 15 minuter.

Om mer än ett ögonläkemedel används bör preparaten ges med minst 5 minuters mellanrum.

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 en ökning av det bruna pigmentet i iris. Innan behandling påbörjas ska patienterna informeras om möjligheten för permanent färgförändring av det behandlade ögat. Ensidig behandling kan resultera i permanent heterokromi.

Förändringen i ögonfärg har vanligen setts hos patienter med melerade ögon t.ex. blå-bruna, grå-bruna, gul-bruna och grön-bruna. I studier med latanoprost har förändringen vanligtvis börjat inom de första 8 månaderna av behandlingen. I sällsynta fall har förändringen börjat först under det andra eller tredje året, men inte längre efter det fjärde behandlingsåret. Hastigheten av den pågående irispigmenteringen minskar med tiden och avklarar helt innan det femte behandlingsåret inleds. Effekten av ökad pigmentering efter fem år har inte utvärderats. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). I en majoritet av fallen är färgförändringen av iris liten och har ofta inte observerats kliniskt. Incidensen hos patienter med melerade ögon varierade mellan 7 och 85 %, där patienter med gul-bruna ögon hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen förändring observerats, och hos patienter med homogent grå, gröna eller bruna ögon har färgförändring noterats endast sällan.

Färgförändringen beror på ett ökat melaninnehåll i irisstromats melanocyter, och inte på en ökning av antalet melanocyter. Vanligtvis utbreder sig det bruna pigmentet runt pupillen koncentriskt mot periferin, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Efter avbruten behandling har ingen ytterligare ökning av brunt färgpigment skett. Denna förändring har inte haft samband med andra symtom eller patologiska förändringar i de kliniska prövningar som hittills utförts.

Irisnaevi och irisfräknar påverkas ej av behandlingen. Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte observerats i de kliniska prövningarna. Baserat på fem års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visats sig ha några negativa kliniska följder och behandling med latanoprost kan fortsätta även om irispigmentering uppstår. Patienterna bör dock följas regelbundet och om den kliniska situationen så kräver kan behandlingen med Oftastad avbrytas.

Erfarenheten av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom samt vid öppenvinkelglaukom hos pseudofaka patienter och pigmentglaukom är begränsad. Erfarenhet saknas av latanoprost vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom, vid inflammatoriska okulära tillstånd samt vid kongenitala glaukom. Latanoprost har ingen eller obetydlig effekt på pupillen, men det saknas erfarenhet från behandling av akuta attacker av glaukom med slutna kammervinkel. Till dess att ytterligare erfarenheter erhållits rekommenderas därför försiktighet vid användning av Oftastad vid behandling av sådana tillstånd.

Det finns endast begränsade data från studier vid användning av latanoprost under den peri-operativa perioden vid kataraktkirurgi. Oftastad bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter.

Latanoprost bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft herpeskeratit, och bör undvikas i fall av aktiv *herpes simplex*-keratit och till patienter med återkommande herpeskeratit specifikt förknippad med prostaglandinanaloger.

Makulaödem har rapporterats (se avsnitt 4.8) huvudsakligen hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med skador på den bakre linskapseln eller främre kammarlinsen samt hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (såsom diabetes-retinopati och retinal venocklusion). Oftastad ska användas med försiktighet hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med skador på den bakre linskapseln eller främre kammarlinsen eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit, kan Oftastad användas med försiktighet.

Erfarenheter från patienter med astma är begränsad, men vissa fall av exacerbation av astma och/eller dyspné har rapporterats efter introduktion på marknaden. Astmatiska patienter ska därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräcklig erfarenhet, se även avsnitt 4.8.

Färgförändring av periorbital hud har observerats och har mest rapporterats hos patienter av japanskt ursprung. Erfarenhet har visat att denna missfärgning av huden inte är permanent och den kan i några fall gå tillbaka vid fortsatt behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat och omkringliggande områden. Dessa förändringar innefattar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar, och ögonfransarna kan också börja växa i fel riktning. Ögonfransförändringarna är reversibla vid avbrytande av behandlingen.

Pediatrik population

Data för effekt och säkerhet för åldersgruppen <1 år (fyra patienter) är mycket begränsade (se avsnitt 5.1). Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor).

För barn mellan noll och under tre år som huvudsakligen lider av PCG (Primary Congenital Glaucoma, primärt kongenitalt glaukom) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling. Långtidssäkerhet för barn har ännu inte säkerställts.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller bensalkoniumklorid som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. Bensalkoniumklorid har rapporterats kunna orsaka punktat keratopati och/eller toxisk ulcerativ keratopati. Ämnet kan också orsaka ögonirritation och är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser. Noggrann övervakning krävs vid frekvent eller förlängd användning av ögondropparna hos patienter med torra ögon eller vid tillstånd när hornhinnan är skadad. Kontaktlinser kan absorbera bensalkoniumklorid och de skall avlägsnas före instillation av Oftastad och kan återinsättas efter 15 minuter (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fullständiga data gällande möjliga läkemedelsinteraktioner finns inte att tillgå.

Det har förekommit rapporter om paradoxal höjning av intraokulärt tryck efter samtidig användning av två prostaglandinanaloger för okulärt bruk. Användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas därför inte.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts för användning hos gravida kvinnor. Det kan ha potentiellt skadliga farmakologiska effekter avseende graviditetens förlopp, det ofödda barnet eller det nyfödda barnet. Därför ska inte Oftastad användas under graviditet.

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk. Oftastad ska därför inte användas av ammande kvinnor eller så ska amningen avbrytas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom andra ögonpreparat kan appliceringen av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna är relaterade till det okulära systemet. I en öppen 5-års säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är vanligen övergående och uppstår vid dosadministrering.

b. Tabell över biverkningar

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens på följande vis:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer				Herpetisk keratit* [§]	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk*, yrsel*		
Ögon	Ökad irispigmentering, mild till måttlig konjunktival hyperemi, ögonirritation (brännande känsla, strävhet, klåda, sveda och känsla av främmande föremål i ögat), förändringar av	Punktuell keratit, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärta, fotofobi, konjunktivit*	Ögonlocksödem, torra ögon, keratit*, dimsyn, makulaödem inklusive cystiskt makulaödem*; uveit*	Irit*, kornealödem*, korneaerosion*, periorbitalt ödem, trichiasis*, distichiasis, iriscysta* [§] , lokal hudreaktion på ögonlocken, mörkare hud på ögonlocken*, pseudopemfigoid	Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	ögonfransar och vellushår på ögonlocket (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar)			på ögonkonjunktiva *§	
Hjärtat			Angina, hjärtklappning*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma*, dyspné*	Astma exacerbation	
Magtarmkanalen			Illamående*, kräkning*		
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag	Pruritus	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Myalgi*, artralgi*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstmärta*		

* Biverkning identifierad efter lansering

§ Biverkningsfrekvens beräknad med "The Rule of 3"

Biverkningar rapporterade i fosfat innehållande ögondroppar:

Mycket sällsynta fall av kalkinlagringar i hornhinnan har associerats med användningen av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med betydande svårt skadade hornhinnor.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen information är tillgänglig

d. Pediatrisk population

I två korttidsstudier (≤12 veckor) inkluderande 93 (25 och 68) barn var säkerhetsprofilen likartad som hos vuxna och inga nya biverkningar identifierades. Säkerhetsprofilen för korttidsbehandling var också likvärdig inom de olika pediatrika grupperna (se avsnitt 5.1). Biverkningar som är vanligare hos barn jämfört med vuxna är: nasofaryngit och pyrexia.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Utöver okulär irritation och konjunktival hyperemi finns det inga andra kända okulära biverkningar om latanoprost överdoseras.

Om Oftastad av misstag intagits peroralt kan följande information vara av värde:

En flaska innehåller 125 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % metaboliseras genom första passage-effekten i levern. En intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav inga symtom, men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärta, yrsel, trötthet, blodvallningar och svettningar. Hos apa har latanoprost givits intravenöst i doser upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på hjärt- och kärlsystemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apa har förknippats med övergående bronkkonstriktion. Dock inducerades inte bronkkonstriktion hos patienter med moderat bronkialastma när latanoprost applicerades topiskt i ögonen i en dos sju gånger den kliniska dosen av latanoprost.

Om en överdos av latanoprost inträffar ska behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika, prostaglandinanaloger
ATC-kod: S01EE01

Den aktiva substansen latanoprost är en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog, vilken är en ytterst selektiv FP-prostanoidreceptoragonist. Läkemedlet sänker det intraokulära trycket genom att öka avflödet av kammarvatten. Sänkningen av ögontrycket hos människa börjar 3 till 4 timmar efter administrering och maximal effekt erhålls efter 8 till 12 timmar. Den trycksänkande effekten varar åtminstone 24 timmar.

Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga mekanismen utgörs av ökat uveoskleralt avflöde, även om viss ökning av utflödesfaciliteten (dvs. minskning av utflödesmotståndet) har rapporterats hos människa.

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar på kombinationsbehandling utförts. Dessa inkluderar studier som visat att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Korttidsstudier (1 eller 2 veckor) har tytt på en additiv effekt av latanoprost vid lokal behandling med adrenerga agonister (dipivalyladrenalin), perorala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och på åtminstone en delvis additiv effekt med kolinerga agonister (pilocarpin).

Kliniska prövningar har visat att latanoprost inte har någon signifikant effekt på produktionen av kammarvatten. Latanoprost har inte visats ha någon effekt på blod-kammarvattenbarriären.

Latanoprost har ingen eller negligerbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när det används vid kliniska doser och studerat hos apor. Dock kan mild till måttlig konjunktiv eller episkleral hyperemi uppstå vid topikal behandling.

Kronisk latanoprostbehandling av apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte de retinala kärlen vid fluoresceinangiografi. Latanoprost har inte inducerat inläckage av fluorescein i det bakre segmentet hos pseudofaka patienter vid korttidsbehandling.

Latanoprost i kliniska doser har inte visat sig ha några signifikanta farmakologiska effekter på det kardiovaskulära eller respiratoriska systemet.

Pediatrisk population

Effekten av latanoprost hos barn ≤ 18 år visades i en 12 veckors dubbelblind klinisk studie där latanoprost jämfördes med timolol hos 107 patienter med diagnosen okulär hypertension och pediatriskt glaukom. Neonatala barn skulle ha en fosterlängd på minst 36 veckor för att delta i studien. Patienterna fick antingen latanoprost 50 mikrogram/ml en gång dagligen eller timolol 0,5 % (eller alternativt 0,25 % för barn under tre år) två gånger dagligen. Primär effektvariabel var medelvärdet för sänkning av den intraokulära trycket (IOP) från baslinjen vid vecka 12. Medelvärdet för reduktion av IOP var likvärdigt för latanoprost- respektive timololgruppen. För alla studerade grupper (0 till <3 år, 3 till <12 år och 12 till 18 år) var medelvärdet för IOP vecka 12 likvärdigt mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Effektdata för åldersgruppen 0 till <3 år baserades emellertid endast på 13 patienter som behandlades med latanoprost och ingen relevant effekt kunde visas för de fyra patienter som representerade åldersgruppen 0 till <1 år i studien gjord på barn. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor).

Sänkningen av IOP för gruppen patienter med primär kongenitalt/infantilt glaukom (PCG) var likvärdig mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Gruppen med icke-PCG-glaukom (t.ex. juvenilt glaukom med öppen kammarvinkel, afakiskt glaukom) visade likartade resultat som de med PCG.

Effekten på IOP sågs, som hos vuxna, efter en veckas behandling och kvarstod under hela den 12 veckor långa studieperioden (se tabell).

Tabell: IOP reduktion (mmHg) vid vecka 12 per grupp med aktiv behandling och från baslinjen				
	Latanoprost n = 53		Timolol n = 54	
Medelvärde vid baslinjen (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Förändring från medelvärdet [†] (SE) vid baslinjen; vecka 12	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-värde vs. timolol	0,2056			
	PCG n = 28	Icke-PCG n = 25	PCG n = 26	Icke-PCG n = 28
Medelvärde vid baslinjen (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Förändring från medelvärdet [†] (SE) vid baslinjen; vecka 12	-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 = standardavvikelse.

[†] Justerad beräkning baserat på en kovariansanalysmodell (ANCOVA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Latanoprost (molekylvikt 432,58) är en isopropylesterprodrug som själv är inaktiv, men som efter hydrolysis till latanoprostsyra är biologiskt aktiv.

Denna prodrug absorberas väl genom kornea och allt läkemedel som passerar in till kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom kornea.

Studier på människa tyder på att maximal koncentration i kammarvattnet nås ungefär 2 timmar efter topikal administrering. Efter topikal administrering hos apa distribueras latanoprost primärt i det främre segmentet, konjunktivan och ögonlocken. Endast mycket små mängder läkemedel distribueras till ögats bakre segment.

I ögat förekommer praktiskt taget ingen metabolism av latanoprostsyra. Huvudmetabolismen sker däremot i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa. I djurstudier uppvisade huvudmetaboliterna, 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranormetaboliterna, ingen eller endast svag biologisk aktivitet, och de utsöndrades primärt via urinen.

Pediatrisk population

En öppen farmakokinetikstudie gällande plasmakoncentrationerna av latanoprostsyra gjordes på 22 vuxna patienter och 25 barnpatienter (från nyfödda till <18 år) med okulär hypertension och glaukom. Alla åldersgrupper behandlades med latanoprost 50 mikrogram/ml, en droppe dagligen i minst två veckor. Den systemiska exponeringen för latanoprost var ungefär dubbelt så hög i åldersgruppen 3 till <12 år och sex gånger högre hos barn <3 år jämfört med vuxna, men en bred säkerhetsmarginal för systemiska biverkningar bibehölls (se avsnitt 4.9). Tiden till maximal plasmakoncentration var i median 5 minuter efter dosering för samtliga åldersgrupper. Halveringstiden i plasma var i median kort (<20 minuter), likvärdig för barn och vuxna, och resulterade inte i ackumulering av latanoprostsyra i systemcirkulationen vid steady-state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära och systemiska toxiciteten hos latanoprost har undersökts hos flera djurslag. Generellt sett tolereras latanoprost väl, med en säkerhetsmarginal mellan klinisk okulär dos och systemisk toxicitet på åtminstone 1000 gånger. Höga doser latanoprost på cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt ökade andningshastigheten efter intravenös administrering till icke-sövda apor. Detta troligen till följd av en kortvarig bronkkonstriktion. I djurstudier har latanoprost inte visat sig ha sensibiliserande egenskaper.

Inga toxiska effekter i ögat har iakttagits hos kanin och apa vid doser på upp till 100 mikrogram/öga/dag (klinisk dos är ungefär 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apa har latanoprost dock orsakat ökad irispigmentering.

Mekanismen för den ökade pigmenteringen utgörs troligen av stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna i irisvävnaden. Inga proliferativa effekter har noterats. Färgförändringen i iris kan vara permanent.

I kroniska okulärtoxicitetsstudier har administrering av 6 mikrogram latanoprost/öga/dag visats sig inducera ökad palpebral fissur. Denna effekt är reversibel och uppkommer vid doser över den kliniska dosnivån. Denna effekt har inte setts hos människa.

Latanoprost var negativt i omvända mutationstester hos bakterier, genmutationer i muslymfom och mikrokärntest hos mus. Kromosomavvikelse sågs *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter har också setts med prostaglandin F_{2α}, en naturligt förekommande prostaglandin, och tyder på att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på *in vitro/in vivo* oplanerad DNA-syntes (unscheduled DNA synthesis) hos råttor var negativa och tyder på att latanoprost inte innehåller mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier hos mus och råttor var negativa.

Latanoprost har inte visats ha några effekter på fertilitet hos hon- eller handjur i djurstudier. I embryotoxicitetsstudier på råttor, sågs ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Dock inducerade latanoprost embryofetala effekter hos kanin vid doser om 5 mikrogram/kg/dag och däröver.

Dosen 5 mikrogram/kg/dag (ca 100 gånger klinisk dos) orsakade signifikant embryofetal toxicitet karakteriserad av ökad incidens av sen resorption och abort och minskad fetal vikt.

Ingen teratogen potential har observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid,
natriumdivätefosfatmonohydrat,
dinatriumfosfat,
natriumklorid,
renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro-studier har visat att fällning inträffar när ögondroppar som innehåller tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används ska ögondropparna ges med ett intervall på minst 5 minuter.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad flaska:
2 år.

Hållbarhet efter öppnande av flaskan:
4 veckor.

Öppnad flaska ska förvaras vid högst 25°C. Produkten (flaskan och dess innehåll) ska kasseras fyra veckor efter öppnandet, även om den inte är helt tom.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LDPE flaska med HDPE barnskyddad skruvkork och LDPE pipett.

Varje flaska innehåller 2,5 ml ögondroppar, lösning motsvarande ca 80 droppar.

Förpackningsstorlekar:
1x2,5 ml, 3x2,5 ml, 6x2,5 ml.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
2-18 Stadastrasse
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27906

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.12.2010 / 31.12.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.5.2022