

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latanoprost STADA 50 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml silmätippaliuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia.  
Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339) 8,3 mg/ml

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339) 4,8 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,3 mg/ml fosfaatteja, mikä vastaa noin 0,24 mg/tippa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

Liuos on keltainen tai vaaleankeltainen neste.

pH: 5,5–6,5.

Osmolaliteetti: 270–330 mOsm/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

Hoitosuositus on yksi silmätipa sairaaseen silmään/sairaisiin silmiin kerran vuorokaudessa.

Optimaalinen vaikutus saavutetaan annostelemalla latanoprostia iltaisin.

Latanoprostia saa annostella enintään kerran vuorokaudessa, sillä useammin tapahtuvan annostelun on todettu heikentävän silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa tulee jatkaa seuraavalla annoksella normaaliin tapaan.

*Pediatriset potilaat*

Tietoja tästä lääkemuodosta ei ole saatavilla.

##### Antotapa

Silmän pinnalle.

Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, mahdollisen elimistöön imeytymisen vähentämiseksi suositellaan kyynelpussin painamista sisemmästä silmänurkasta yhden minuutin ajan. Silmänurkkaa olisi painettava heti jokaisen tipan annostelun jälkeen.

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

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

Kerta-annospakkauksen sisältämä silmätippaluos riittää molempien silmien hoitamiseen. Vain kertakäyttöön.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysaineita. Yksittäisen kerta-annospakkauksen sisältämä liuos on annosteltava välittömästi avaamisen jälkeen hoidettavaan silmään. Koska steriiliyttä ei voi ylläpitää yksittäisen kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen, jäljelle jäävä liuos pitää hävittää välittömästi annostelun jälkeen.

*Potilaita on neuvottava:*

- välttämään silmän tai silmäluomien koskettamista tippakärjellä
- käyttämään silmätippaluos välittömästi kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen ja hävittämään kerta-annospakkaus käytön jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyks latanoprostille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Latanoprosti voi vähitellen muuttaa silmien väriä lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava silmien pysyvän värinmuutoksen mahdollisuudesta. Toispuolinen hoito voi johtaa pysyvään heterokromiaan.

Silmien värinmuutosta on esiintynyt etupäässä potilailla, joilla on monivärinen värikalvo, esimerkiksi siniruskea, harmaa-ruskea, keltaruskea tai vihreä-ruskea. Latanoprostitutkimuksissa muutos ilmeni tavallisesti ensimmäisten 8 hoitokuukauden aikana, joskus harvemmin toisen tai kolmannen vuoden aikana, mutta ei enää neljännen hoitovuoden jälkeen. Värikalvon pigmentaatiomuutosten eteneminen hidastuu ajan myötä ja pysähtyy viidenteen vuoteen mennessä. Lisääntyneen pigmentaation vaikutusta on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmentaatiomuutos ilmeni 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8). Värikalvon värinmuutos on useimmissa tapauksissa lievä eikä sitä usein havaita kliinisesti. Värikalvon värinmuutoksen ilmaantuvuus oli 7–85 % potilailla, joilla oli monivärinen värikalvo. Ilmaantuvuus oli suurin potilailla, joiden värikalvo oli keltaruskea. Värinmuutoksia ei ole havaittu lainkaan potilailla, joilla on tasaisen siniset silmät, ja muutoksia on todettu vain harvoin potilailla, joilla on tasaisen harmaat, vihreät tai ruskeat silmät.

Värinmuutos johtuu värikalvon stroomassa olevien melanosyyttien lisääntyneestä melaniinisäällöstä, ei melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmentaatio leviää tyypillisesti konsentrisesti hoidetun silmän reunaosia kohti, mutta myös koko värikalvo tai osa siitä voi muuttua ruskehtavammaksi. Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu lisääntyvän edelleen hoidon päätyttyä. Muutokseen ei ole liittynyt muita oireita eikä patologisia muutoksia tähän mennessä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon neevuksiin eikä pilkkuihin. Pigmentin ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu kertyvän trabekkelikudokseen eikä muualle silmän etukammioon. Viisivuotisen kliinisen kokemuksen perusteella värikalvon lisääntyneellä pigmentaatiolla ei ole osoitettu kliinisesti haitallisia seurauksia. Latanoprostihoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmentaatiota ilmenisikin. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti ja latanoprostihoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset latanoprostin käytöstä kroonisessa sulkukulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa ja pigmenttiglaukoomassa ovat vähäiset. Latanoprostista ei ole kokemuksia tulehduksellisissa ja neovaskulaarisissa glaukoomassa, silmän tulehduksellisissa tiloissa tai synnyntäisessä glaukoomassa. Latanoprostilla ei ole vaikutusta tai vain vähäinen vaikutus mustuaiseen, mutta kokemuksia sen käytöstä sulkukulmaglaukooman akuuttikohtauksissa ei ole. Siksi varovaisuutta suositellaan latanoprostin käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

Tutkimustiedot latanoprostin käytöstä kaihileikkauksen perioperatiivisena aikana ovat vähäisiä. Varovaisuutta on noudatettava latanoprostin käytössä tällaisille potilaille. 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 esiintynyt pääasiassa afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammioinnissa, sekä potilailla, joilla on kystoidin makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia ja verkkokalvon laskimon tukos). Varovaisuutta on noudatettava latanoprostin käytössä potilailla, joilla on afakia; pseudofakia ja repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammioinnissa; tai joilla on tunnettuja kystoidin makulaturvotuksen riskitekijöitä.

Latanoprostia voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on värikalvon/suonikalvoston tulehdukselle tunnetusti altistavia riskitekijöitä.

Kokemukset käytöstä astmapotilaille ovat vähäisiä, mutta myyntiluvan saamisen jälkeen muutamissa tapauksissa on ilmoitettu astman ja/tai hengenahdistuksen pahenemista. Siksi astmapotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, kunnes asiasta on saatu riittävästi kokemusta, ks. myös kohta 4.8.

Silmäkuoppaa ympäröivän ihoalueen värjäytymistä on havaittu: useimmiten sitä on raportoitu japanilaispotilailla. Tähänastisen kokemuksen perusteella silmäkuoppaa ympäröivän ihon värjäytyminen ei ole pysyvää, ja se on joissakin tapauksissa hävinnyt latanoprostihoidon vielä jatkuessa.

Latanoprosti voi muuttaa vähitellen silmäripsiä ja ohuita ihoarvoja (vellus) hoidettavassa silmässä ja sitä ympäröivällä alueella; silmäripset tai karvat voivat pidentyä, paksuuntua, tummentua, tuuhentua, ja silmäripset voivat kasvaa väärään suuntaan. Silmäripsimuutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

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

Ehdottoman varmoja tietoja yhteisvaikutuksista ei ole saatavilla. Silmänpaineen paradoksaalista kohoamista on ilmoitettu, kun silmään on annettu kahta prostaglandiini-analogia samanaikaisesti. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiini-analogin tai prostaglandiinijohdoksen käyttöä ei suositella.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Valmisteealla saattaa olla potentiaalisesti haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden kulkuun, syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen. Tämän vuoksi latanoprostia ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat siirtyä rintamaitoon, minkä vuoksi tätä lääkettä ei pidä käyttää imettäville naisille tai imettäminen tulisi lopettaa.

##### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Latanoprostilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmlääkkeiden tavoin silmätippojen annostelu voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumenemista. Potilaiden pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita vasta kun näkökyky on ennallaan.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Alla luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet ovat vastaavat, mitä on kuvattu vertailuvalmisteella. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyyksiä in seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100, < 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$
Infektiot				Herpeskeratiitti*	
Hermosto			Päänsärky*, heitehuimaus		
Silmät	Värikalvon hyperpigmentaatio, lievä tai kohtalainen silmän sidekalvon verokkyys, silmä-ärsytys (polttelu, karheus, kutina, pistely ja vierasesine-tuntemus), silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset silmäluomessa (silmäripsien piteneminen, paksuneminen, pigmentaatio ja tuuheneminen)	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 tummeneminen, silmän sidekalvon pseudopemfigoidi*	Periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkusen syvenemiseen
Sydän			Angina, sydämentykytys*		Epästabiili angina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*, hengenahdistus*	Astman paheneminen	
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi*, oksentelu*		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset < 1/10 000
Iho ja ihonalainen kudosis			Ihottuma	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihaskipu*, nivelkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu*		

\*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus

Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia 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

### Oireet

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

### Hoito

Jos tätä lääkettä otetaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä: Yksi kertanannospakkaus sisältää 10 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % metaboloituu maksan ensikierron aikana. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu 3 mikrog/kg laskimonsisäisenä infuusiona sai aikaan keskimääräisen plasmapitoisuuden, mikä oli 200-kertainen kliinisen hoidon aikaiseen pitoisuuteen verrattuna. Tämä ei aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5-10 mikrog/kg annos aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Latanoprostia on infusoitu laskimonsisäisesti apinoille annokseen 500 mikrog/kg saakka ilman suurempia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään.

Laskimonsisäiseen latanoprostin annosteluun on apinoilla liittynyt ohimenevä bronkokonstriktio. Latanoprostia ei kuitenkaan aiheuttanut bronkokonstriktiota potilaille, joilla oli keskivaikea keuhkoastma, kun sitä annosteltiin silmiin 7-kertainen annos latanoprostin kliiniseen annokseen verrattuna.

Tämän lääkkeen mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätuultien lääkkeet: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmistet, prostaglandiiniainalogit, ATC-koodi: S01EE01

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

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että valmiste vaikuttaa pääasiallisesti lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta, mutta myös ulosvirtauksen helpottumista (poistumisvastuksen vähenemistä) on raportoitu ihmisellä.

Keskeiset tutkimukset ovat osoittaneet, että latanoprosti on tehokas monoterapiana. Lisäksi on tehty kliinisiä tutkimuksia yhdistelmäkäytöstä. Joissakin näistä tutkimuksista osoitettiin, että latanoprosti on tehokas yhdessä beetasalpaajien (timololin) kanssa. Lyhytaikaistutkimukset (1 tai 2 viikkoa) viittaavat siihen, että latanoprostin vaikutus on additiivinen yhdessä adrenergisten agonistien (dipivalyylidrenaaliini) ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasiestäjien (asetatsoliamidin) kanssa sekä ainakin osittain additiivinen kolinergisten agonistien (pilocarpiini) kanssa.

Kliinisten tutkimusten mukaan latanoprosti ei vaikuta merkitsevästi kammionestetuotantoon. Latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan veri-kammioneste-esteeseen. Latanoprosti ei vaikuta silmänsisäiseen verenkiertoon lainkaan tai vain vähäisessä määrin kliinisellä annoksella ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Paikalliskäytön aikana voi kuitenkin esiintyä lievää tai kohtalaista silmän sidekalvon tai episkleran verekkyyttä. Pitkäaikaishoito latanoprostilla apinan silmissä, joihin oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin fluoreseiniangiografialla määritettynä. Latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiniuvuota ihmisen pseudofaakkisten silmien takakammiossa lyhytaikaishoidossa. Kliinisillä latanoprostiannoksilla ei ole todettu merkittäviä farmakologisia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään eikä hengityselimiin.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Latanoprostia arvioitiin vähintään samanveroisuutta koskeneessa satunnaistetussa, tutkijalta sokkoutetussa, kahdella rinnakkaisryhmällä toteutetussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin latanoprostin säilytysaineettoman lääkemuodon ja säilytysainetta sisältävän vertailuvalmisteen tehoa ja turvallisuutta 130 potilaalla, joilla oli primaarinen avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio. Ensisijainen tehoa koskeva muuttuja oli silmänpaineen muutos 12 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen.

Latanoprostin silmänpainetta alentava vaikutus ( $-7,67 \pm 2,104$  mmHg) oli samankaltainen kuin vertailuvalmisteella ( $-7,77 \pm 2,500$ ). Kun tarkasteltiin keskimääräistä päiväsaikaan mitatun silmänpaineen muutosta lähtötilanteesta viikkoon 12, hoitoryhmien välisen eron 97,5 %:n luottamusväli ( $-0,846, +\infty$ ) ei ylittänyt vähintään samanveroisuuden marginaalia, jonka oli määritelty olevan  $-1,5$  mmHg.

Latanoprostia ja vertailuvalmistetta arvioitiin sidekalvon verekkyyden, silmäoireiden ja näöntarkkuuden osalta sekä rakovalotutkimuksen perusteella. Haittatapahtumien pieni ilmaantuvuus ja vakavien haittatapahtumien ilmaantumattomuus osoittivat, että molemmat valmisteet olivat hyvin siedettyjä ja turvallisia.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyn aikana.

### Jakautuminen

Ihmiselle tehdyt tutkimukset osoittavat, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikalliskäytöstä. Paikalliskäytössä apinoilla latanoprosti jakautuu ensisijaisesti

silmän etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin. Takakammioon siirtyy vain erittäin pieniä lääkemääriä.

### Biotransformaatio

Latanoprostihappo ei metaboloitu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä, vaan pääasiassa maksassa. Puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä 17 minuuttia. Eläintutkimuksissa päämetaboliiteilla, 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranorimetaboliiteilla, ei ollut biologista vaikutusta lainkaan tai vaikutus oli vain vähäinen, ja ne kulkeutuivat pääasiassa virtsaan.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Latanoprostin okulaarista ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annetun kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden turvallisuusmarginaali on vähintään 1 000-kertainen. Suuret, painokiloa kohti määritettävään kliiniseen annokseen verrattuna noin 100-kertaiset latanoprostiannokset lisäävät tutkitusti laskimonsisäisesti annosteltuna nukuttamattomien apinoiden hengitystiheyttä. Tämä on luultavasti osoitus lyhytkestoisesta bronkokonstriktiosta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa latanoprostilla ei ole todettu herkistäviä ominaisuuksia.

Valmisteen ei ole todettu vaikuttavan toksisesti kaniinien ja apinoiden silmiin, kun annos on ollut enintään 100 mikrog/silmä/vrk (kliininen annos on noin 1,5 mikrog/silmä/vrk). Latanoprostin on kuitenkin osoitettu lisäävän värikalvon pigmentaatiota apinoilla.

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

Pitkäaikaisissa silmän toksisuustutkimuksissa on myös osoitettu, että 6 mikrogrammaa latanoprostia silmää kohti vuorokaudessa suurentaa luomirakoa. Vaikutus on korjaantuva, ja sitä esiintyy kliinisen annostason ylittävillä annoksilla. Tätä vaikutusta ei ole tavattu ihmisellä.

Latanoprosti todettiin inaktiiviseksi bakteereilla tehdyissä käänteismutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomiberraatioita *in vitro*. Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin F<sub>2α</sub>-prostaglandiinilla (elimistön tuottama prostaglandiini), mikä osoittaa, että kyseessä on luokkavaikutus.

Rotilla tehdyt solun sisään ohjelmoitua DNA:n korjausmekanismeja (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 alkio- toksisuustutkimuksessa laskimonsisäisesti annetun latanoprostin (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk) ei havaittu aiheuttavan alkio- toksisuutta. Se vaikutti kuitenkin letaalisti kaniinin alkioihin, kun annos oli vähintään 5 mikrog/kg vuorokaudessa.

Latanoprostin 5 mikrog/kg:n vuorokausiannos (noin 100-kertainen kliiniseen annokseen verrattuna) aiheutti merkittävää alkio- ja sikiö- toksisuutta, jolle oli ominaista myöhäisen resorption ja keskenmenojen lisääntynyt ilmaantuvuus ja sikiöpainon aleneminen.

Teratogeenisuusriskiä ei ole todettu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Karmelloosinatrium (E466)  
D-mannitoli (E421)  
Tyloksapoli  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339)  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Annospussin avaamisen jälkeen: käytä kerta-annospakkaukset 20 päivän kuluessa.

Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi ja hävitä kerta-annospakkaus käytön jälkeen.

Säilytä jäljellä olevat kerta-annospakkaukset annospussissa. Herkkä valolle.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Säilytä avattu annospussi pahvikotelossa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

LDPE-kerta-annospakkaus pakattuna 10 kerta-annosta (2 liuskaa, joissa kummassakin 5 kerta-annospakkausta) sisältävään OPET/PE/A/PE-pussiin. Kussakin kerta-annospakkauksessa on 0,2 ml liuosta.

Pakkauskoko: 30 kerta-annospakkausta (3 annospussia x 10 kerta-annospakkausta).

90 kerta-annospakkausta (9 annospussia x 10 kerta-annospakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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**

43385

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.7.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latanoprost STADA 50 mikrogram/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.  
En droppe innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Natriumdivätefosfatdihydrat (E339) 8,3 mg/ml.

Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339) 4,8 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller 6,3 mg/ml fosfater vilket motsvarar cirka 0,24 mg/droppe.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.  
Lösningen är en klar eller ljusgul vätska.

pH: 5,5 till 6,5

Osmolalitet: 270 till 330 mOsm/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos patienter med glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna (inklusive äldre)*

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

Doseringen av latanoprost bör inte överstiga en gång dagligen eftersom det har visat sig att mer frekvent administrering minskar den intraokulärt trycksänkande effekten.

Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos som vanligt.

##### *Pediatrisk population*

Det finns inga data tillgängliga för formulering av detta läkemedel.

##### Administrationsätt

Okulär användning.

Som med alla ögondroppar, rekommenderas att man komprimerar tårkanalen vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) under 1 minut 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 lokalt ögonläkemedel används bör läkemedlen ges med minst 5 minuters mellanrum.

En endosbehållare innehåller tillräckligt med ögondroppar, lösning för att behandla båda ögonen. Endast för engångsbruk.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller något konserveringsmedel. Lösningen i en engångsbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet för behandling av det sjuka ögat. Eftersom sterilitet inte kan bibehållas efter att engångsbehållaren har öppnats, ska eventuellt överbliven lösning kastas bort omedelbart efter administrering.

*Patienter ska instrueras:*

- att undvika kontakt mellan pipettens spets och ögat eller ögonlocken,
- att använda ögondropparna omedelbart efter öppning av endosbehållaren och att slänga behållaren efter användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot latanoprost 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 ögonfärgen. 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, sällan under det andra eller tredje året och har inte setts efter fjärde behandlingsåret. Hastigheten för irispigmenteringen avtar med tiden och är stabil i fem år. Effekten av ökad pigmentering efter mer än fem år har inte utvärderats. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). Färgförändringen på iris är liten i de flesta fall och har ofta inte observerats kliniskt. Incidensen hos patienter med melerad iris varierade från 7 till 85 %, där gul-bruna ögon hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen förändring observerats och hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon, har förändring sällan setts.

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 förändring skett. Den har inte haft samband med andra symtom eller patologiska förändringar i de kliniska provningarna.

Varken födelsemärken eller fräckar på iris har påverkats av behandlingen. Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte observerats i de kliniska provningarna. Baserat på fem års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visats sig ha några negativa kliniska följder och behandling med latanoprost kan fortsätta om irispigmentering uppstår. Patienterna bör dock följas regelbundet och om den kliniska situationen så kräver kan behandlingen med latanoprost avbrytas.

Det finns begränsad erfarenhet av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och vid pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av latanoprost vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom, inflammatoriska tillstånd i ögat eller medfödda glaukom. Latanoprost har ingen eller liten effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av akuta attacker av

trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas det att latanoprost bör användas med försiktighet vid dessa tillstånd tills mer erfarenhet har erhållits.

Det finns begränsade data från studier på användning av latanoprost under den perioperativa delen av en kataraktoperation. Latanoprost bör 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 med återkommande herpetisk keratit särskilt i samband med prostaglandinanaloger.

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med skador på den bakre linskapseln eller främre kammarlinserna eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (såsom diabetes-retinopati och retinal venocklusion). Latanoprost ska användas med försiktighet hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med skador på den bakre linskapseln eller främre kammarlinserna eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit, ska latanoprost användas med försiktighet.

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

Periorbital missfärgning av huden har observerats, de flesta rapporterna är på japanska patienter. Erfarenheterna hittills visar att periorbital missfärgning av huden inte är permanent och i några fall har missfärgningen gått tillbaka vid fortsatt behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat samt omgivande områden; dessa förändringar innefattar ökad längd, tjocklek, pigmentering, antal ögonfransar eller hår och missriktad tillväxt av ögonfransarna. Ögonfransförändringarna är reversibla vid avbrytande av behandlingen.

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

Formella interaktionsdata finns inte tillgängliga.

Det har förekommit rapporter om paradoxalt förhöjt intraokulärt tryck efter samtidig okulär administrering av två prostaglandinanaloger. Därför är användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat ej rekommenderat.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning under graviditet har inte fastställts. Det har potentiellt skadliga farmakologiska effekter med avseende på graviditetens förlopp, det ofödda eller det nyfödda barnet. Därför ska latanoprost inte användas under graviditet.

##### Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över i modersmjölken och detta läkemedel bör därför inte användas av ammande kvinnor eller så bör amning avbrytas.

##### Fertilitet

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

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

Latanoprost har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I likhet med andra ögondroppar kan administrering av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

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

Biverkningarna och deras frekvenser listade nedan är desamma som de som beskrivs för referensprodukten. Biverkningarna är kategoriserade efter frekvens: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Infektioner och infestationer				Herpetisk keratit*	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk*, yrsel		
Ögon	Ökad irispigmentering, mild till måttlig konjunktival hyperemi, ögonirritation (brännande känsla, grusighet, klåda, sveda och främmande kroppskänsla), ögonfrans och vellushår förändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar)	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 palpebralhud på ögonlocken, pseudopemfigoid på ögonkonjunktiva*	Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran
Hjärtat			Angina, hjärtklappning*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstkorg 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 att marknadsföringen påbörjats

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

#### 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

### Symtom

Förutom okulär irritation och konjunktival hyperemi, finns inga andra okulära biverkningar kända om latanoprost överdoseras.

### Behandling

Om detta läkemedel förtärs av misstag kan följande information vara av värde: En endosbehållare innehåller 10 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % genomgår första passagemetabolism i levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav plasmanivåer på i medeltal 200 gånger de vid klinisk användning och gav inga symtom, men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärtor, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettningar. Hos apa har latanoprost infunderats intravenöst i doser om upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apa har förknippats med övergående bronkkonstriktion. Hos patienter måttlig bronkialastma, var bronkkonstriktion inte inducerad av latanoprost när läkemedlet appliceras lokalt på ögonen i en dos av sju gånger den kliniska dosen av latanoprost.

Om överdosering av detta läkemedel inträffar bör behandlingen vara symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen latanoprost, en prostaglandin  $F_{2\alpha}$ -analog, är en selektiv prostanoid FP receptoragonist som sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammervatten. Sänkningen av ögontrycket hos människa börjar 3 till 4 timmar efter administrering och maximal effekt erhålls efter åtta till tolv timmar. Den trycksänkande effekten varar åtminstone 24 timmar.

Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga verkningsmekanismen är ökad uveoskleral avrinning, även om viss ökning av utflödesfaciliteten (minskning av utflödesmotståndet) har rapporterats hos människa.

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar där man undersökte kombinationsanvändning utförts. Dessa innefattar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Korttidsstudier (1 eller 2 veckor) tyder på att effekten av latanoprost är additiv i kombination med adrenerga agonister

(dipivalyladrenalin), perorala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinergera agonister (pilocarpin).

Kliniska prövningar har visat att latanoprost inte har någon signifikant effekt på produktionen av kammarvatten. Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på blod kammarvattenbarriären. Latanoprost har ingen eller försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när det används i klinisk dos och i studier på apor. Men mild till måttlig konjunktiv eller episkleral hyperemi kan uppstå vid topikal behandling.

Kronisk behandling med latanoprost av apor som genomgått extrakapsulär linsborttagning, påverkade inte de retinala blodkärlen vid bestämning med fluoresceinangiografi.

Latanoprost har inte orsakat fluoresceinläckage i det bakre segmentet av pseudofaka ögon hos människa under korttidsbehandling.

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

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Latanoprost utvärderades i en randomiserad, prövarblindad, klinisk icke-inferioritetsstudie i fas III med två parallellgrupper. I studien utvärderades effekt och säkerhet för en formulering med latanoprost utan konserveringsmedel jämfört med ett referensläkemedel med konserveringsmedel hos 130 patienter med primärt öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension. Den primära effektvariabeln var förändringen i intraokulärt tryck efter 12 veckors behandling.

Sänkningen i det intraokulära trycket ( $-7,67 \pm 2,104$  mmHg) med latanoprost var liknande som med referensläkemedlet ( $-7,77 \pm 2,500$ ). Konfidensintervallet (KI) på 97,5 % för skillnaden mellan behandlingsgrupperna i den genomsnittliga förändringen i intraokulärt tryck som mättes under dagtid från baslinjen till vecka 12 ( $-0,846, +\infty$ ) överskred inte den icke-inferioritetsmarginal som fastställdes till  $-1,5$  mmHg.

Latanoprost och referensläkemedlet utvärderades baserat på konjunktival hyperemi, okulära symtom, synskärpa och spaltlampeundersökning. Båda läkemedlen tolererades väl och var säkra, vilket framgår av den låga incidensen av biverkningar och frånvaron av allvarliga biverkningar.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

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

### Distribution

Studier på människa tyder på att högsta koncentrationen i kammarvatten uppnås omkring två timmar efter topikal administrering. Efter topikal applicering på apor, distribueras latanoprost främst i främre segmentet, bindhinnan och ögonlocken. Endast små mängder av läkemedlet når det bakre segmentet.

### Metabolism

Det sker praktiskt taget ingen metabolism av syraformen av latanoprost i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa. De huvudsakliga metaboliterna 1,2-dinor och 1,2,3,4-tetranor metaboliter, utövar i djurstudier ingen eller endast svag biologisk aktivitet och utsöndras främst i urinen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den okulära samt systemiska toxiciteten av latanoprost har undersökts i flera djurarter. Generellt tolereras latanoprost väl med en säkerhetsmarginal mellan klinisk okulär dos och systemisk toxicitet på minst 1000 gånger. Höga doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst till obedövade apor har visat sig öka andningsfrekvensen, troligen speglade

bronkkonstriktion med kort varaktighet. I djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha sensibiliserande egenskaper.

I ögat har inte toxiska effekter påvisats vid doser på upp till 100 mikrogram/öga/dag på kaniner och apor (klinisk dos är ungefär 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apa har dock latanoprost visat sig inducera ökad pigmentering av iris.

Mekanismen för ökad pigmentering verkar vara stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna i iris utan observerade proliferativa förändringar. Förändringen av färgen på iris kan vara bestående.

I kroniska okulära toxicitetsstudier har administrering av latanoprost med 6 mikrogram/öga/dag också visat sig inducera ökad palpebral fissur. Denna effekt är reversibel och inträffar vid doser över den kliniska dosen. Effekten har inte setts hos människa.

Latanoprost har visat sig vara negativt i tester av omvänd mutation hos bakterier, genmutationer i muslymfom och mikrokärntest hos mus. Kromosomavvikelser observerades *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F<sub>2α</sub>, en naturligt förekommande prostaglandin, och anger att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på ej planlagd DNA-syntes *in vitro/in vivo* hos råtta var negativa och indikerar att latanoprost inte har mutagen verkan. Karcinogenicitetsstudier på mus och råtta var negativa.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudien på råtta sågs ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Men latanoprost inducerade embryoletala effekter hos kanin vid doser på 5 mikrogram/kg/dag och högre.

Dosen på 5 mikrogram/kg/dag (ungefär 100 gånger den kliniska dosen) orsakade signifikant embryofetal toxicitet kännetecknad av ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt.

Ingen teratogen potential har upptäckts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Karmellosnatrium (E466)  
D-Mannitol (E421)  
Tyloxapol  
Natriumdivätefosfatdihydrat (E339)  
Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter att dospåsen öppnats: använd endosbehållarna inom 20 dagar.

Efter endosbehållaren öppnats: använd omedelbart och kassera endosbehållaren efter användning.

Förvara återstående endosbehållare i dospåsen. Ljuskänsligt.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

Förvara den öppnade påsen i kartongen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

LDPE-endosbehållare förpackade i en OPET/PE/A/PE-påse med 10 endosbehållare (två remsor med 5 endosbehållare), varje endosbehållare innehåller 0,2 ml lösning.

Förpackningsstorlek: 30 endosbehållare (3 dospåsar x 10 endosbehållare)

90 endosbehållare (9 dospåsar x 10 endosbehållare),

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

43385

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

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

5.7.2024