

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xalatan 0,005 % silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 ml silmätippaliuosta sisältää 0,005 g latanoprostia.

Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

Apuaine: Valmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia 0,02 %.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Liuos on kirkasta ja väritöntä nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos aikuisille (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Hoitosuositus on yksi silmätipa sairaaseen/-isiin silmään/-iin kerran vuorokaudessa.

Optimaalinen vaikutus saavutetaan annostelemalla Xalatan iltaisin.

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

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

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 lääkettä, lääkkeiden antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

Pediatriset potilaat:

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

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys Xalatanin jollekin aineosalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Xalatan 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 pigmентаatiomuutosten eteneminen hidastuu ajan myötä ja pysähtyy viidenteen vuoteen mennessä. Lisääntyneen pigmентаation vaikutusta on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmентаatiomuutos ilmeni 33 %:lla potilaista (ks. 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 melaniinisisällöstä, ei melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmентаatio 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 pigmентаatiolla ei ole osoitettu kliinisesti haitallisia seurauksia. Xalatan-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmентаatiota ilmenisikin. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti ja Xalatan-hoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset Xalatanin käytöstä kroonisessa sulkukulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa ja pigmentti glaukoomassa ovat vähäiset. Xalatanista ei ole kokemuksia tulehduksellisissa ja neovaskulaarisissa glaukoomassa, silmän tulehduksellisissa tiloissa eikä synnyntäisissä glaukoomassa. Xalatanilla ei ole vaikutusta tai vain vähäinen vaikutus mustuaiseen, mutta kokemuksia sen käytöstä sulkukulmaglaukooman akuuttikohtauksissa ei ole. Siksi varovaisuutta suositellaan Xalatanin käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

Tutkimustiedot Xalatanin käytöstä kaiholeikkauksen perioperatiivisena aikana ovat vähäisiä. Varovaisuutta on noudatettava Xalatanin käytössä tällaisille potilaille.

Xalatania 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. 4.8) on esiintynyt pääasiassa afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammolinssit, sekä potilailla, joilla on kystoidin makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia ja verkkokalvon laskimon tukos). Varovaisuutta on noudatettava Xalatanin käytössä potilailla, joilla on afakia; pseudofakia ja repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammolinssit; tai joilla on tunnettuja kystoidin makulaturvotuksen riskitekijöitä.

Xalatania voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on värikanalon/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 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 Xalatan-hoidon vielä jatkuessa.

Latanoprosti voi muuttaa vähitellen silmäripsiä ja ohuita ihokarvoja (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.

Xalatan 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 piilolinsejä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä tippoja usein tai pitkään potilaille, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut. Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä piilolinseihin, joten ne on poistettava ennen Xalatanin annostelua. Piilolinssit voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. 4.2).

Pediatriset potilaat

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

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

Valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta lapsille ei ole vielä osoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ehdottoman varmoja tietoja yhteisvaikutuksista ei ole saatavana.

Silmänpaineen paradoksaalista kohoamista on ilmoitettu, kun silmään on annettu kahta prostaglandiiniainalogia samanaikaisesti. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiiniainalogin tai prostaglandiinijohdoksen käyttöä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Muiden silmlääkkeiden tavoin Xalatan-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 turvallisuustutkimuksessa ilmeni värikalvon pigmetaatiomuutos 33 %:lla potilaista (ks. 4.4). Muut silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät annostelun yhteydessä.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheysittäin 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 arviointiin).

Infektiot

Tuntematon: Herpeskeratiitti

Silmät

Hyvin yleiset: Värikalvon pigmetaation lisääntyminen; lievä tai kohtalainen silmän sidekalvon verekyys; silmä-ärsytys (polttelu, karheus, kutina, pistely ja vierasesinetuntemus); silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset (piteneminen, paksuneminen, pigmetaatio ja tuuhentaminen) (suurin osa ilmoituksista koskee japanilaispotilaita).

Yleiset: Ohimenevät pistemäiset epiteelin eroosiot, useimmiten oireettomia; luomitulehdus; silmäkipu.

Melko harvinaiset: Silmäluomien turvotus; silmien kuivuminen; keratiitti; näön hämärtyminen; silmän sidekalvotulehdus.

Harvinaiset: Värikalvon/suonikalvoston tulehdus (suurin osa ilmoituksista on koskenut potilaita, joilla on samanaikaisia altistavia tekijöitä); makulaturvotus; oireileva sarveiskalvon edeema ja eroosiot; periorbitaalinen edeema; silmäripsien kääntymisen vääriin suuntaan, mikä joskus aiheuttaa silmä-ärsytystä; ylimääräinen ripsirivi Meibomin rauhasen avautumisaukossa (distichiasis).

Tuntematon: Värikalvon kysta.

Hermosto

Tuntematon: Päänsärky, heitehuimaus.

Sydän

Hyvin harvinaiset: Anginan vaikeutuminen sitä jo ennestään sairastavilla potilailla.

Tuntematon: Sydämentykytys.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: Astma; astman paheneminen ja hengenahdistus.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Ihottuma.

Harvinaiset: Paikallistunut ihoreaktio silmäluomilla; silmäluomien ihon tummeneminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: Lihaskipu, nivelkipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin harvinaiset: Rintakipu.

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.

4.9 Yliannostus

Silmän ärsytystä ja sidekalvon verokyyttä lukuun ottamatta Xalatanin yliannostuksen ei tiedetä aiheuttavan muita silmään kohdistuvia haittavaikutuksia.

Jos Xalataania otetaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä: yksi pullo sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % metaboloituu maksan ensikierron aikana. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu 3 mikrog/kg laskimonsisäisenä infusiona ei aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5–10 mikrog/kg 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. Latanoprosti ei kuitenkaan aiheuttanut bronkokonstriktiota potilaille, joilla oli keskivaikea keuhkoastma, kun sitä annosteltiin silmiin 7-kertainen annos Xalatanin kliiniseen annokseen verrattuna.

Xalatanin mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä (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 Xalatan 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 (dipivalyyliadrenaliini) ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasiestäjien (asetatsoliamidin) kanssa sekä ainakin osittain additiivinen kolinergisten agonistien (pilocarpiini) kanssa.

Kliinisten tutkimusten mukaan latanoprosti ei vaikuta merkittävästi 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 verokyyttä.

Pitkäaikaishoito latanoprostilla apinan silmissä, joihin oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin fluoreseiiniangiografialla määritettynä.

Latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiinivuotoa ihmisen pseudofaakkisten silmien takakammiossa lyhytaikaishoidossa.

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

Pediatriset potilaat

Latanoprostin teho \leq 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 sikiöiältään vähintään 36-viikkoisia. Potilaat saivat joko latanoprostia 0,005 % kerran vuorokaudessa tai timololia 0,5 % (tai alle 3-vuotiaat tutkittavat vaihtoehtoisesti 0,25 %) kahdesti vuorokaudessa. Ensisijainen tehomuuttuja 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 ennaikaisesti 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 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 = keskiarvo

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

5.2 Farmakokinetiikka

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.

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.

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.

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 0,005 % 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 okulaarista ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annetun kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden terapeuttinen indeksi 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 takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomiberraatioita *in vitro*. Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin F_{2α}-prostaglandiinilla (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 laskimonsisäisesti annetun latanoprostin (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk) ei havaittu aiheuttavan alkiotoksisuutta. 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 sikiötoksisuutta, jolle oli ominaista myöhäisen resorptio ja keskenmenojen lisääntynyt ilmaantuvuus ja sikiöpainon aleneminen.

Teratogeenisuusriskiä ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Bentsalkoniumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Vedetön dinatriumfosfaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että sakkautumista tapahtuu, kun tiomersaalia sisältäviä silmätippoja sekoitetaan Xalatanin kanssa. Tällaisia lääkkeitä käytettäessä eri silmätippojen antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pullo: 2 vuotta.

Avattu pullo: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avattu pullo: säilytä alle 25 °C:ssa ja käytä neljän viikon kuluessa avaamisesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyeteeninen tippapullo (5 ml), jossa on kierrekorkki ja sinettirengas.

Yksi tippapullo sisältää 2,5 ml silmätippaliuosta, mikä vastaa noin 80:aa liuostippaa.

Pakkauskoot: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12694

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16.6.1997

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 11.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.1.2011