

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 silmätipapullon sisältö) sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia.

Yhdessä tipassa liuosta on noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

0,2 mg bentsalkoniumkloridia/ml silmätippaliuosta.

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 vihreänruskea. 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 pigmентаaatiomuutosten 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 pigmентаaatiomuutoksia 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 pigmентаatio 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 pigmентаatiolla ei olisi kliinisesti haitallisia seurauksia, ja latanoprostihoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmентаoitumista 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 kaihileikkausten 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 etukammio-linssissä; 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 etukammio-linssissä; 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 iho-keratinoita (vellus). Silmäripset tai muut karvat voivat pidentyä, paksuuntua, tummentua tai tuuhentua, ja silmäripset saattavat lähteä kasvamaan väärään suuntaan. Silmäripsimuutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

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 piilolinsejä. Silmien tilaa on seurattava tarkoin käytettäessä tippoja usein tai pitkään sellaisilla potilailla, joilla on kuivat silmät tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut. Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä piilolinseihin, joten ne on poistettava ennen Oftastadin annostelua. Piilolinssit voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

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.

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 prostaglandiini-johdoksen 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. Valmisteella 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 silmätippariivalmisteiden 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 verekkyy; 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*; uveitti	Värikalvon tulehdus*; sarveiskalvon edeema*, sarveiskalvon eroosio; periorbitaalinen edeema; trikiaasi*; distikiaasi, iiriskysta*§; paikallistunut ihoreaktio silmäluomilla; silmäluomien ihon tummeneminen;	Periorbitaalaisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen

	silmäluomessa (silmäripsien piteneminen, paksuneminen, pigmentaatio ja tuuheneminen)			silmän sidekalvon pseudopemfigoidi* [§]	
Sydän			Angina, sydämentykytys*		Epästabiili angina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*; hengenahdistus*	Astman paheneminen	
Iho ja ihonalaiskudokset			Ihottuma	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu*; nivelkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu*		

*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu hättävääikutus

[§]Hättävääikutuksen esiintyvyys arvioitu kolmen säännön (The Rule of 3) mukaan

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

c. Valikoitujen hättävääikutusten 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 hättävääikutuksia todettu. Myös lyhyen aikavälin turvallisuusprofiilit pediatrien potilaiden alaryhmissä olivat samanlaiset (ks. kohta 5.1). Useammin kuin aikuisilla lapsilla todettiin hättävääikutuksina nasofaryngiittia ja kuumetta.

Epäillyistä hättävääikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävääikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävääikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden hättävääikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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 $F_{2\alpha}$ -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 kolinergisten 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 fluoreseiiniangiografian avulla. Lyhytaikaisessa hoidossa latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiinivuotoa ihmisen pseudofaakkisten silmien takaosassa.

Kliinisillä latanoprostiannoksilla ei ole havaittu 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 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 valmisteiden käytöstä ennen aikaisesti 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 lääkeshoidon mukaan ja lähtötilanteessa diagnosihetkellä				
	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)	
p-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)
p-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 hydrolysoituaan latanoprostihapoksi muuttuu biologisesti aktiiviseksi aineeksi.

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

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

Latanoprostihappo ei käytännössä metaboloitu silmässä lainkaan. Pääasiainen 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 kaniin 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}-prostaglandiinilla (elimistön oma 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 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 resorptio ja keskenmenojen lisääntyminen, sekä tavallista pienemmät (kevyemmät) sikiöt.

Teratogeenista potentiaalia ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi,
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
vedetön dinatriumvetyfosfaatti,
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 Kesto aika

Avaamattomassa pullossa:
2 vuotta.

Avatussa silmätippulla:
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 pakkauskoot

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

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

Pakkauskoot:
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

15.5.2018