

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xalatan 50 mikrog/ml silmätipat, liuos

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

Valmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia 0,2 mg/ml.

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339i) 7,70 mg/ml.

Vedetön dinatriumfosfaatti (E339ii) 1,55 mg/ml.

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 aikuisilla (mukaan lukien iäkkäät), joilla on avokulmaglaukooma ja silmän 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 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.

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).

Antotapa

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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys latanoprostille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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 pigmентаaatiomuutosten eteneminen hidastuu ajan myötä ja pysähtyy viidenteen vuoteen mennessä. Lisääntyneen pigmентаation vaikutusta on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmентаaatiomuutos 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 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 pigmenttiglaukoomassa ovat vähäiset. Xalatanista ei ole kokemuksia tulehduksellisissa ja neovaskulaarisissa glaukoomassa tai silmän tulehduksellisissa tiloissa. 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 kaihi-leikkauksen perioperatiivisena aikana ovat vähäisiä. Varovaisuutta on noudatettava Xalatanin käytössä tällaisille potilaille.

Xalania 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 etukammoliinssit, 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 etukammoliinssit; tai joilla on tunnettuja kystoidin makulaturvotuksen riskitekijöitä.

Xalania 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 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.

Säilytysaine

Xalatan sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on silmälääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Rajoitetusti saatavilla olevan tiedon mukaan haittatapahtumaprofiilissa ei ole eroa lasten ja aikuisten välillä. Yleisesti kuitenkin lasten silmät näyttävät reagoivan annettuun ärsykkeeseen aikuisten silmiä voimakkaammin. Ärsytyksellä saattaa olla vaikutusta lasten hoitomyöntyvyyteen. Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Piilolinssit

Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä piilolinssiin, joten ne on poistettava ennen Xalatanin 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 (sikiöiältään alle 36-viikkoisista) ei ole.

Iältään 0–< 3-vuotiaiden, pääasiassa PCG-tautia (Primary Congenital Glaucoma, primaari synnyntäinen 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

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

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

b. Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin 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				Herpes-keratiitti*§	
Hermosto			Päänsärky*, heitehuimaus*		
Silmät	Värikalvon hyperpigmentaatio, lievä tai kohtalainen silmän sidekalvon verekyys, silmäärsytys (polttelu, karheus, kutina, pistely ja vierasesine-tuntemus), silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset silmäluomessa (silmäripsien piteneminen, paksuneminen, pigmentaatio ja tuuheneminen)	Pisteinen sarveiskalvo-tulehdus (useimmiten oireeton), luomitulehdus, silmäkipu, valonarkuus, silmän sidekalvo-tulehdus*	Silmäluomien turvotus, silmien kuivuminen, keratiitti*, näön hämärtyminen, makula-turvotus, mukaan lukien kystoidi makula-turvotus*, uveitti*	Värikalvon tulehdus*, sarveis-kalvon edeema*, sarveiskalvon eroosio, peri-orbitaalinen edeema, trikiaasi*, distikiaasi, iiriskysta*§, paikallistunut ihoreaktio silmäluomilla, silmäluomien ihon tummeneminen, silmän sidekalvon pseudo-pemfigoidi*§	Peri-orbitaalisia ja luomi-muutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen
Sydän			Angina, sydämen-tykytys*		Epästabiili angina
Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*, hengenahdistus*	Astman paheneminen	
Ruoan-sulatus-elimistö			Pahoinvointi*, oksentelu*		
Iho ja ihonalais-kudos			Ihottuma	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu*, nivelkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat			Rintakipu*		

Elin-järjestelmä	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 t < 1/10 000
haitat					

*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus

§ Haittavaikutuksen esiintyvyyttä 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 haittavaikutusten kuvaus

Ei ole tietoa.

d. Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 Xalatanin yliannostuksen ei tiedetä aiheuttavan muita silmään kohdistuvia haittavaikutuksia.

Hoito

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 infuusiona 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: Silmätautien lääkkeet: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, prostaglandiini-analogit, 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 (dipivalyylidrenaliini) ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasiestäjien (asetatsoliamidi) kanssa sekä ainakin osittain additiivinen kolinergisten agonistien (pilokarpiini) 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 verekkyyttä.

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

Latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseini-ivuoita 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 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 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 tutkitavan tietoihin eikä kliinisessä lapsitutkimuksessa osoitettu oleellista tehoa 0–< 1-vuotiaiden ikäryhmän 4 potilaalla. Tietoja valmisteen käytöstä ennenaikaisesti syntyneillä (sikiöiältään alle 36-viikkoisilla) ei ole.

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

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

Taulukko: Silmänpaineen aleneminen (mmHg) viikolla 12 lääkehoidon ja lähtötilanteen diagnoosin mukaan

	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

Imeytyminen

Latanoprosti (molekyylipaino 432,58) on isopropyylesterin 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 ja eliminaatio

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 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 okulaarista ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annetun kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden terapeutinen 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 melaniini tuotannon 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 tuottama 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 resorption ja keskenmenojen lisääntynyt ilmaantuvuus ja sikiöpainon aleneminen.

Teratogeenisuusriskiä ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Bentsalkoniumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339i)
Vedetön dinatriumfosfaatti (E339ii)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo: 2 vuotta.

Avattu pullo: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Avattu pakkaus: käytä 4 viikon kuluessa (ks. kohta 6.3).

Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Yksi tippapullo sisältää 2,5 ml silmätippaluosta, mikä vastaa noin 80 luostippaa.

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 ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12694

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 1996
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xalatan 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

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

Bensalkoniumklorid 0,2 mg/ml inkluderas som konserveringsmedel.

Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i) 7,70 mg/ml.

Vattenfritt dinatriumfosfat (E339ii) 1,55 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Lösningen är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna (inklusive äldre personer) med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension.

Sänkning av förhöjt IOP hos pediatrika patienter med okulär hypertension och pediatrikt glaukom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre personer)

Rekommenderad behandling är en droppe i det eller de berörda ögonen en gång dagligen. Optimal effekt uppnås om Xalatan administreras på kvällen.

Doseringen av Xalatan ska inte överstiga en gång dagligen, eftersom mer frekvent administrering har visat sig minska den intraokulära, trycksänkande effekten.

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

Pediatrik population

Xalatan ögondroppar kan användas hos pediatrika patienter med samma dosering som för vuxna. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (gestationsålder under 36 veckor). Data för åldersgruppen < 1 år (4 patienter) är begränsade (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Liksom med alla ögondroppar rekommenderas det att tårpåsen komprimeras vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) i en minut, för att undvika eventuell systemisk absorption. Detta ska göras omedelbart efter administreringen av varje droppe.

Kontaktlinser ska tas ut före administrering av ögondropparna, och kan sättas tillbaka efter 15 minuter.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används, ska preparaten administreras med minst 5 minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot latanoprost eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Xalatan kan gradvis förändra ögonfärgen genom ökning av mängden brunt pigment i iris. Innan behandlingen inleds ska patienterna informeras om att det finns en risk för att ögonfärgen förändras permanent. Behandling av ena ögat kan leda till permanent heterokromi.

Denna förändring av ögonfärg har främst påträffats hos patienter vars iris har en blandad färgsättning, d.v.s. blå-brun, grå-brun, gul-brun eller grön-brun. I studier med latanoprost har färgförändringen oftast skett inom de första 8 månaderna av behandlingen, i sällsynta fall under det andra eller tredje året, och har inte setts alls efter det fjärde året av behandlingen. Hastigheten, med vilken irispigmenteringen utvecklas, avtar med tiden och är stabil i fem år. Effekten av ökad pigmentering efter fem år har inte utvärderats. I en öppen, 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). I de flesta fall är färgförändringen i iris liten och observeras sällan kliniskt. Incidensen hos patienter med blandad irisfärg varierade mellan 7 och 85 %, där gul-brun iris hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen förändring observerats. Hos patienter med homogent grå, gröna eller bruna ögon har förändringen endast påträffats i sällsynta fall.

Färgförändringen beror på ökat melaninnehåll i de stromala melanocyterna i iris och inte på en ökning av antalet melanocyter. Typiskt är att den bruna pigmenteringen runt pupillen sprider sig koncentriskt mot de perifera områdena av det påverkade ögat, men även hela iris, eller delar av den, kan bli mer brunfärgade. Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter att behandlingen avslutats. Hittills har behandlingen inte kunnat förknippas med andra symtom eller patologiska förändringar i kliniska studier.

Varken irisnaevi eller irisfräknar har påverkats av behandlingen. Ansamling av pigment har inte observerats i kliniska studier i varken trabekelverket eller på andra ställen i främre kammaren. Baserat på 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visat sig ha några negativa kliniska följder och Xalatan kan fortsätta användas om irispigmentering uppstår. Patienterna ska dock kontrolleras regelbundet, och om den kliniska situationen kräver det kan behandlingen med Xalatan avbrytas.

Det finns endast begränsad erfarenhet av Xalatan vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos pseudofaka patienter och vid pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av Xalatan vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom eller inflammatoriska tillstånd i ögat. Xalatan har ingen eller liten effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av akuta anfall av trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas att Xalatan används med försiktighet vid dessa tillstånd tills mer erfarenhet har inhämtats.

Det finns begränsade data från studier om användning av Xalatan under den perioperativa perioden av en kataraktoperation. Xalatan ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Xalatan ska användas med försiktighet hos patienter med herpeskeratit i anamnesen, och bör undvikas i fall av aktiv keratit orsakad av *herpes simplex* och hos patienter som har haft återkommande herpeskeratit specifikt förknippad med prostaglandinanaloger.

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med brusten bakre linskapsel eller främre kammarlinser, samt hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (t.ex. diabetesretinopati och retinal venocclusion). Xalatan bör användas med försiktighet hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med brusten bakre linskapsel eller främre kammarlinser och hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Hos patienter med kända, predisponerande riskfaktorer för irit/uveit, bör Xalatan användas med försiktighet.

Det finns begränsad erfarenhet från patienter med astma, men några fall av förvärrad astma och/eller dyspné har rapporterats efter marknadsintroduktion. Patienter med astma ska därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräcklig erfarenhet, se även avsnitt 4.8.

Missfärgning av huden runt ögonen har observerats, varav de flesta fall har rapporterats hos japanska patienter. Erfarenheten hittills visar att missfärgning av huden runt ögonen inte är permanent. I vissa fall har missfärgningen gått tillbaka vid fortsatt behandling med Xalatan.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat och omgivande områden. Dessa förändringar innefattar ökad längd, tjocklek, pigmentering, antal ögonfransar eller hårstrån och felriktad tillväxt av ögonfransarna. Fransförändringar är reversibla efter utsättande av behandling.

Konserveringsmedel

Xalatan innehåller bensalkoniumklorid, som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. P.g.a. begränsade data är det ingen skillnad i biverkningsprofilen hos barn jämfört med hos vuxna. Generellt reagerar dock barns ögon kraftigare på stimuli än vuxnas ögon. Irritation kan påverka patienters följsamhet till behandlingen. Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Kontaktlinser

Kontaktlinser kan absorbera bensalkoniumklorid och ska tas ut före administrering av Xalatan, men kan sättas in igen efter 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Data för effekt och säkerhet för åldersgruppen < 1 år (4 patienter) är mycket begränsade (se avsnitt 5.1). Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (gestationsålder under 36 veckor).

För barn i åldern 0 till < 3 år, som huvudsakligen lider av PCG (Primary Congenital Glaucoma, primärt kongenitalt glaukom), är fortfarande kirurgi (t.ex. trabekulotomi/goniotomi) första linjens behandling.

Långtidssäkerhet för barn har ännu inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga definitiva data om läkemedelsinteraktion.

Det har förekommit rapporter om paradoxalt förhöjt intraokulärt tryck efter samtidig oftalmisk administrering av två prostaglandinanaloger. Därför rekommenderas inte användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

Säkerheten av detta läkemedel vid användning under graviditet har ännu inte fastställts. Det har potentiellt skadliga farmakologiska effekter med avseende på graviditet, fostret eller det nyfödda barnet. Därför ska Xalatan inte användas under graviditet.

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över till bröstmjolk och Xalatan ska därför inte användas av ammande kvinnor, såvida inte amningen stoppas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xalatan har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I likhet med andra ögonpreparat kan administrering av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Patienter ska inte köra bil eller använda maskiner förrän detta gått över.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna är relaterade 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 generellt övergående och uppstår vid administreringen.

b. Tabell över biverkningar

Biverkningarna är kategoriserade efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\leq 1/10$), vanliga ($\leq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\leq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\leq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga $\leq 1/10$	Vanliga $\leq 1/100,$ $< 1/10$	Mindre vanliga $\leq 1/1\ 000,$ $< 1/100$	Sällsynta $\leq 1/10\ 000,$ $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Infektioner och infestationer				Herpeskeratit* §	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk*, svindel*		
Ögon	Hyperpigmentering av iris, lindrig till måttlig konjunktival hyperemi, ögonirritation (svidande känsla av sand i ögonen, klåda, sveda och känsla av främmande kropp), förändringar av ögonfransar och vellushår på ögonlocket (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*, kornealerosion, periorbitalt ödem, trichiasis*, distichiasis, iriscysta* §, lokal hudreaktion på ögonlocken, mörkfärgning av huden på ögonlocken, pseudo-pemfigoid i bindhinnan* §	Förändringar runt ögonen och på ögonlocken, vilket leder till fördjupning av ögonlocks-fåran
Hjärtat			Angina, palpitationer*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma*, dyspné*	Förrädd astma	
Magtarmkanalen			Illamående*, kräkning*		
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Pruritus	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi*, artralgi*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta*		

* Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion

§ Biverkningsfrekvens uppskattad enligt 3-regeln (The Rule of 3)

Mycket sällsynta fall av kalkinlagringar i hornhinnan har rapporterats i samband med användningen av fosfatinnehållande ögondroppar hos vissa patienter med redan svårt skadade hornhinnor.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen information tillgänglig.

d. Pediatrisk population

I två kortvariga, kliniska studier (≤ 12 veckor) med 93 (25 respektive 68) pediatrika patienter, var säkerhetsprofilen liknande den för vuxna och inga nya biverkningar identifierades. De kortsiktiga säkerhetsprofilerna var också likartade i de olika pediatrika undergrupperna (se avsnitt 5.1). Biverkningar som är vanligare i den pediatrika populationen än för vuxna är nasofaryngit och pyrexia.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Om Xalatan förtärs av misstag kan följande information vara användbar: En flaska innehåller 125 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % genomgår förstapassagemetabolism i levern. Intravenös infusion av 3 mikrog/kg hos friska försökspersoner gav inga symtom, men en dos på 5,5–10 mikrog/kg orsakade illamående, buksmärtor, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettningar. Hos apor har latanoprost administrerats intravenöst i doser på upp till 500 mikrog/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apor har förknippats med övergående bronkkonstriktion. Latanoprost orsakade emellertid inte bronkkonstriktion hos patienter med måttlig bronkialastma när det gavs lokalt på ögonen i en dos som var sju gånger den kliniska dosen av Xalatan.

Om överdosering med Xalatan inträffar ska behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen latanoprost, en analog av prostaglandin $F_{2\alpha}$ är en selektiv prostanoid FP-receptoragonist som sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten. Sänkning av det intraokulära trycket hos människa inträder cirka 3–4 timmar efter administrering och maximal effekt uppnås efter 8–12 timmar. Tryckreduceringen bibehålls i minst 24 timmar.

Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga verkningsmekanismen är ökat uveoskleralt utflöde, även om viss ökning av flödeskapacitet (minskning av flödesmotstånd) har rapporterats hos människa.

Pivotala studier har visat att Xalatan är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska studier, som undersökte kombinationsanvändning, utförts. De innefattar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med betaadrenerga antagonister (timolol). Kortsiktiga studier (1 eller 2 veckor) tyder på att effekten av latanoprost är additivt i kombination med adrenerga agonister (dipivalyladrenalin), orala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additivt med kolinerga agonister (pilocarpin).

Kliniska studier 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. Lindrig till måttlig konjunktival eller episkleral hyperemi kan dock uppstå vid lokal behandling.

Kronisk behandling med latanoprost i ögonen hos 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 konstaterats ha någon signifikant, farmakologisk effekt på hjärt-kärl- eller andningssystemet.

Pediatrisk population

Effekten av Xalatan hos patienter ≥ 18 år visades i en 12 veckor lång dubbelblind klinisk studie, där latanoprost jämfördes med timolol hos 107 patienter med diagnosen okulär hypertension och pediatriskt glaukom. Nyfödda barn skulle ha en gestationsålder på minst 36 veckor. Patienterna fick antingen latanoprost 50 mikrog/ml en gång dagligen eller timolol 0,5 % (alternativt 0,25 % för patienter under tre år) två gånger dagligen. Det primära effektmåttet var medelvärdet för sänkningen av intraokulärt tryck (IOP) från baslinjen vid vecka 12 i studien. Medelvärdet för IOP-sänkningen var likvärdigt för latanoprost- och timololgruppen. I alla studerade åldersgrupper (0 till < 3 år, 3 till < 12 år och 12 till 18 år) var medelvärdet för IOP-sänkningen vid vecka 12 likvärdigt för latanoprostgruppen och timololgruppen. Effektdata för åldersgruppen 0 till < 3 år baserades emellertid endast på 13 patienter för latanoprost, och ingen relevant effekt kunde visas från de 4 patienter som representerade åldersgruppen 0 till < 1 år i den kliniska, pediatrika studien. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (gestationsålder under 36 veckor).

IOP-sänkningen för undergruppen patienter med primärt kongenitalt glaukom (PCG) var likvärdig för latanoprostgruppen och timololgruppen. Icke-PCG-gruppen (t.ex. juvenilt

öppenvinkelglaukom eller afakiskt glaukom) visade liknande resultat jämfört med PCG-undergruppen.

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

Tabell: IOP-sänkning (mmHg) vid vecka 12 enligt aktiv behandling och diagnos vid baslinje.

	Latanoprost N = 53		Timolol N = 54	
Baslinjemedelvärde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Förändring vid vecka 12 jämfört med baslinjemedelvärde [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -värde vs. timolol	0,2056			
	PCG N = 28	Icke-PCG N = 25	PCG N = 26	Icke-PCG N = 28
Baslinjemedelvärde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Förändring vid vecka 12 jämfört med baslinjemedelvärde [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -värde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE = Standard Error = standardfel.

[†]Justerad beräkning baserad på en kovariansanalysmodell (ANCOVA-model).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Prodrogen absorberas väl genom hornhinnan och allt läkemedel som når kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom hornhinnan.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

Det finns 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, utövar ingen eller endast svag biologisk aktivitet i djurstudier, och utsöndras främst i urinen.

Pediatrik population

En öppen, farmakokinetikstudie av koncentrationer av latanoprostsyra i plasma genomfördes med 22 vuxna patienter och 25 pediatrika patienter (från nyfödda till < 18 år) med okulär hypertension och glaukom. Alla åldersgrupper behandlades med latanoprost 50 mikrog/ml, en droppe dagligen i varje öga i minst två veckor. Systemisk exponering för latanoprostsyra var ungefär dubbelt så hög i åldersgruppen 3 till < 12 år och sex gånger högre hos barn < 3 år jämfört med vuxna, men en bred säkerhetsmarginal för systemiska biverkningar bibehölls (se avsnitt 4.9). Maximal plasmakoncentration uppnåddes i genomsnitt 5 minuter efter doseringen för samtliga åldersgrupper. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma var kort (< 20 minuter) och

likvärdig för pediatrika och vuxna patienter, och resulterade inte i ackumulering av latanoprostsyra i den systemiska cirkulationen vid steady-state.

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 1 000 gånger. Höga doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst till apor som inte bedövats, har visat sig öka andningsfrekvensen, vilket förmodligen återspeglar kortvarig bronkkonstriktion. I djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha sensibiliserande egenskaper.

I ögat har inga toxiska effekter detekterats med doser på upp till 100 mikrog/öga/dag hos kaniner och apor (klinisk dos är cirka 1,5 mikrog/öga/dag). Hos apa har dock latanoprost visat sig inducera ökad pigmentering av iris.

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

I studier om kronisk okulär toxicitet har administrering av latanoprost 6 mikrog/öga/dag även visat sig inducera ökad ögonlockspringa. Denna effekt är reversibel och förekommer 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, genmutation i muslymfom och mikrokärntest hos mus. Kromosomavvikelse observerades *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F_{2α}, ett naturligt förekommande prostaglandin, vilket tyder på att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på reparationsrelaterad DNA-syntes (unscheduled DNA synthesis) *in vitro/in vivo* hos råttor var negativa, vilket tyder på att latanoprost inte har mutagen potens. Karcinogenicitetsstudier på mus och råttor var negativa.

Latanoprost har inte visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudierna på råttor sågs ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrog/kg/dag) av latanoprost. Latanoprost inducerade emellertid embryofetala effekter hos kanin vid doser på 5 mikrog/kg/dag och högre.

Dosen på 5 mikrog/kg/dag (cirka 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

Natriumklorid

Bensalkoniumklorid

Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i)

Vattenfritt dinatriumfosfat (E339ii)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro studier har visat att utfällning förekommer när ögondroppar som innehåller tiomersal blandas med Xalatan. Om sådana läkemedel används ska ögondropparna administreras med ett intervall på minst 5 minuter.

6.3 Hållbarhet

Före första öppnandet: 2 år

Efter att behållaren har öppnats första gången: 4 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

Efter första öppnandet: Använd inom 4 veckor (se avsnitt 6.3).

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Droppebehållare (5 ml) av polyeten med en skruvkork och en säkerhetsförslutning av polyeten.

Varje droppebehållare innehåller 2,5 ml ögondroppar, lösning, vilket motsvarar cirka 80 droppar av lösning.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12694

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 16 december 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.3.2022