

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latanoprost Actavis 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml ögondroppar, lösning, innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller ca 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Bensalkoniumklorid 0,2 mg/ml, fosfat 6,4 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Lösningen är en klar färglös vätska.

pH 6,4-7,0.

Osmolalitet: 240-290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna (inkl. äldre)

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

Doseringen av Latanoprost Actavis bör inte överstiga en gång dagligen eftersom det har visat att mer frekvent administration minskar den intraokulära trycksänkande effekten. Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som vanligt.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Okulär användning.

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

Kontaktlinser ska avlägnas före administration av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom ökning av det bruna pigmentet i iris. Innan behandling inleds bör patienterna informeras om möjligheten till en permanent förändring av ögonfärgen. Ensidig behandling kan leda till permanent heterokromi.

Denna förändring av ögonfärgen har huvudsakligen uppstått hos patienter med melerade ögon, d v s blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. I studier med latanoprost, sker förändringen vanligtvis inom de första 8 månaderna av behandlingen, sällan under andra eller tredje året, och har inte setts efter det fjärde året av behandlingen. Utvecklingen av irispigmenteringen avtar med tiden och stabiliseras efter fem år. Effekten av ökad pigmentering efter mer än fem år har inte utvärderats. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). Färgförändringen på iris är liten i de flesta fall och har ofta inte observerats kliniskt. Incidensen hos patienter med blandad irisfärg varierade från 7 till 85 %, där gul-bruna ögon hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen förändring observerats och hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon, har förändring sällan setts.

I en pediatrik långtidsobservationsstudie som utvärderade hyperpigmenteringsförändringar i ögat bland patienter med pediatrik glaukom, observerades mörkare färg i iris och lokaliserad irispigmentering i något större utsträckning hos gruppen av patienter som exponerades för latanoprost jämfört med den oexponerade gruppen (se avsnitt 5.1).

Färgförändringen beror på ökat melaninnehåll i melanocyterna av iris och inte en ökning av antalet melanocyter. Vanligtvis sprider sig den bruna pigmenteringen från området runt pupillen och utåt i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter behandlingens utsättande. Behandlingen har inte kunnat kopplas med andra symtom eller patologiska förändringar i kliniska provningar.

Varken fräknar eller födelsemärken (naevus) på iris har påverkats av behandlingen. Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren har inte observerats i kliniska provningar. Baserat på 5 år klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visat sig ha någon negativ klinisk påverkan och latanoprost kan fortsätta användas om irispigmentering uppstår, dock, ska patienterna kontrolleras regelbundet och om den kliniska situationen så kräver, kan latanoprostbehandlingen avbrytas.

Det finns begränsad erfarenhet av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av latanoprost vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom eller inflammatoriska tillstånd i ögat. Latanoprost har ingen eller liten effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas det att latanoprost bör användas med försiktighet vid dessa tillstånd tills mer erfarenhet har erhållits.

Det finns begränsade data från studier på användning av latanoprost under den perioperativa delen av en kataraktoperation. Latanoprost bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Latanoprost ska användas med försiktighet till patienter med herpetisk keratit i anamnesen och bör undvikas vid fall av aktiv keratit orsakad av herpes simplex och till patienter som har haft återkommande herpetisk keratit särskilt i samband med prostaglandinanaloger.

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst vid afaki, vid pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller främre kammarlinser, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (t ex diabetesretinopati och retinal venoklusion). Latanoprost bör användas med försiktighet hos patienter med afaki, pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller främre kammarlinser, eller hos patienter med kända riskfaktorer för makulaödem.

Hos patienter med kända riskfaktorer för irit/uveit bör latanoprost användas med försiktighet.

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

Missfärgning av huden runt ögonen (periorbital) har observerats, de flesta rapporter är på japanska patienter. Erfarenheterna hittills visar att periorbital missfärgning av huden inte är permanent och i vissa fall har missfärgningen gått tillbaka vid fortsatt behandling med latanoprost.

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

Pediatrisk population

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

För barn mellan noll och under tre år som huvudsakligen lider av PCG (primär kongenital glaukom) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling.

Hjälpämne

Bensalkoniumklorid

Latanoprost Actavis innehåller bensalkoniumklorid, som är ett vanligt konserveringsmedel i ögonläkemedel. Bensalkoniumklorid kan absorberas av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Kontaktlinser ska tas ut före användning av läkemedlet och kan sättas in efter 15 minuter (se avsnitt 4.2)

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella farmakokinetiska interaktionsstudier har ej genomförts.

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har utförts enbart på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över till bröstmjolk och Latanoprost Actavis bör därför inte användas av ammande kvinnor eller så bör amning stoppas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I likhet med andra ögonpreparat kan administrering av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

b. Tabell över biverkningar

Biverkningarna är kategoriserade efter frekvens:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer:

Ingen känd frekvens: Herpetisk keratit

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: Huvudvärk, yrsel.

Ögon:

Mycket vanlig: Ökad irispigmentering, mild till måttlig konjunktiv hyperemi, ögonirritation (brännande grynighet, klåda, sveda och känsla av främmande kropp); ögonfrans- och vellushårförändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal) (majoriteten av rapporter har setts i japanska befolkningen).

Vanlig: Övergående punktuella epiteliala erosioner, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärta.

Mindre vanlig: Ögonlocksödem, torra ögon, hornhinneinflammation, dimsyn, konjunktivit.

Sällsynt: Irit/uveit (majoriteten av rapporter hos patienter med samtidiga predisponerande faktorer), makulaödem, symtomatisk korneaödem och erosioner, periorbitalt ödem, felriktade ögonfransar som ibland resulterar i ögonirritation, extra rad av cilier vid öppningen av Meiboms körtlar (dubbla ögonlockscilier); pseudopemfigoid på ögonkonjunktiva.

Mycket sällsynt: Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksåren.

Ingen känd frekvens: Iriscysta

Hjärtat:

Mindre vanlig: Angina

Mycket sällsynt: Instabil angina, försämring av angina hos patienter med redan existerande sjukdom.

Ingen känd frekvens: Palpitationer

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Sällsynt: Astma, förvärrad astma och dyspné.

Magtarmkanalen:

Mindre vanlig: Illamående, kräkningar.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanlig: Hudutslag.

Sällsynt: Lokal hudreaktion på ögonlocken, mörkfärgning av huden på ögonlocken, pruritus.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens: Myalgi, artralgi

Allmänna symptom och/eller symptom vid administrations-stället

Mycket sällsynt: Bröstsmärta

Fosfat

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

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen information är tillgänglig

d. Pediatrisk population

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

I en pediatrik långtidsobservationsstudie med 115 patienter överensstämde säkerhetsprofilen med den som rapporterats i tidigare pediatrika studier och inga nya biverkningar identifierades (se avsnitt 5.1)

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Om latanoprost förtärs av misstag kan följande information vara av värde: En flaska innehåller 125 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % genomgår första passagmetabolism. Infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav genomsnittligt 200 gånger högre plasmakoncentrationer än vid klinisk behandling och gav inga symtom, men en dos på 5,5-10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärtor, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettningar. Hos apa har latanoprost givits intravenöst i doser om upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

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

Om överdosering med latanoprost inträffar bör behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen latanoprost, en prostaglandin F_{2α}-analog, 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 administration 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 uveoskleral avrinning, även om viss ökning av flödeskapacitet (minskning av flödesmotstånd) har rapporterats hos människa.

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar där man undersökte kombinationsanvändning utförts. Dessa innefattar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Kortsiktiga (1 eller 2 veckor) studier tyder på att effekten av latanoprost är additiv i kombination med adrenerga agonister (dipivalyladrenalin), perorala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinerga agonister (pilocarpin).

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

Latanoprost har ingen eller försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när det används i klinisk dos och i studier på apor. Men mild till måttlig konjunktiv eller episkleral hyperemi kan uppstå vid topikal behandling.

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

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

Latanoprost i kliniska doser har inte konstaterats ha någon signifikant farmakologisk effekt på hjärtakärl eller andningsorganen.

Pediatrisk population

Effekten av latanoprost hos barn ≤ 18 år visades i en 12 veckors dubbelblind klinisk studie där latanoprost jämfördes med timolol hos 107 patienter med diagnosen okulär hypertension och pediatriskt glaukom. Neonatala barn skulle ha en fosterlängd på minst 36 veckor. Patienterna fick latanoprost 0,005 % en gång dagligen eller timolol 0,5 % (eller alternativt 0,25 % för barn under tre år) två gånger dagligen. Primär effektvariabel var medelvärdet för sänkning av den intraokulära trycket (IOP) från baslinjen vid vecka 12. Medelvärdet för reduktion av IOP var likvärdigt för latanoprost-respektive timololgruppen. För alla studerade grupper (0 till <3 år, 3 till <12 år och 12 till 18 år) var medelvärdet för IOP vecka 12 likvärdigt mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Effektdata för åldersgruppen 0 till <3 år baserades emellertid endast på 13 patienter som behandlades med latanoprost och ingen relevant effekt kunde visas för de fyra patienter som representerade åldersgruppen 0 till <1 år i studien gjord på barn. Det finns inga data tillgängliga för prematura barn (fostertid kortare än 36 veckor).

Sänkningen av IOP för gruppen patienter med primär kongenital/infantil glaukom var likvärdig mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Gruppen med juvenilt glaukom med öppen kammarvinkel och afakiskt glaukom visade liknande resultat som de med PCG.

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

Tabell: IOP reduktion (mmHg) vid vecka 12 för gruppen med aktiv behandling och från baslinjen

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Baseline Mean (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Vecka 12 Förändring från Baseline Mean	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-value vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Baseline Mean (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Vecka 12 Förändring från Baseline Mean	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-value vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardavvikelse.

† Justerad beräkning baserat på en kovariansanalysmodell (ANCOVA)

Två icke-interventionella (non-interventional, NI) långsiktiga säkerhetsstudier efter godkännande (post-authorisation safety studies, PASS) utformades för att beskriva förekomsten av hyperpigmenteringsförändringar i ögat under totalt 10 års uppföljning genom att kombinera data som samlats in under studiens treårsperiod och den utökade 7-åriga uppföljningsstudien bland pediatrika patienter med glaukom eller förhöjt IOP. Totalt 115 patienter övergick från moderstudien och ingick i den fullständiga analysuppsättningen (Full Analysis Set, FAS). Patienter som var kvalificerade för studien (< 18 år) kategoriserades i 3 grupper: 76 patienter i latanoprostgruppen (kontinuerligt behandlade med latanoprost i ≥ 1 månad); 1 patient i gruppen icke-latanoprost-prostaglandinanaloger (PGA) (kontinuerligt behandlade med icke-latanoprost-PGA i ≥ 1 månad); och 38 i oexponerade för PGA (ej behandlade kontinuerligt med någon PGA i ≥ 1 månad). Studieresultatet visade att hyperpigmenteringsförändringar i ögat observerades hos endast ett litet antal patienter i båda behandlingsgrupperna, med högre frekvens i gruppen som exponerades för latanoprost än i gruppen som inte exponerades för PGA. Hyperpigmenteringsfrekvensen för ögonfransar var 4,5 % jämfört med 0 % och frekvensen av irishyperpigmentering var 6,0 % jämfört med 3,0 % i gruppen som exponerades för latanoprost respektive gruppen som inte exponerades för PGA. Incidensen (per 100 patientår) av hyperpigmenteringsförändringar i ögat var låg och jämförbar i båda behandlingsgrupperna: ögonfransförlängning 2,53 jämfört med 3,35, irishyperpigmentering 0,92 jämfört med 0,42 och ögonfranshyperpigmentering 0,69 jämfört med ingen.

Inga allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) ansågs relaterade till studiebehandlingen. Majoriteten av behandlingsrelaterade biverkningar (treatment emergent adverse events, TEAE) som rapporterades var i systemorganklassen ögon, som oftast var lindriga och mer frekvent rapporterades i gruppen som exponerades för latanoprost än i gruppen som inte exponerades för PGA. Inga kliniskt signifikanta säkerhetsproblem eller nya säkerhetsproblem/olika frekvenser av biverkningar (adverse events, AE) identifierades jämfört med den befintliga säkerhetsprofilen. Totalt sett är frekvensen av säkerhetseffektåtgärder som observerats i denna studie jämförbar med biverkningsfrekvensen som rapporterats i tidigare pediatrika studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Latanoprost har god absorption genom hornhinnan och allt läkemedel som når kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom hornhinnan.

Distribution

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

Metabolism 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 metaboliter, utövar i djurstudier, ingen eller endast svag biologisk aktivitet och utsöndras främst i urinen.

Pediatrik population

En öppen farmakokinetikstudie på latanoprostsyrakoncentrationer gjordes på 22 vuxna patienter och 25 barnpatienter (från nyfödda till <18 år) med okulär hypertension och glaukom. Alla åldersgrupper behandlades med latanoprost 0,005 %, en droppe dagligen i varje öga i minst två veckor. Systemisk exponering av latanoprost var ungefär dubbelt så hög i åldersgruppen 3 till <12 år och sex gånger högre hos barn <3 år, jämfört med vuxna, men en bred säkerhetsmarginal för systemiska biverkningar bibehölls (se avsnitt 4.9). Mediantiden till maximal plasmakoncentration var 5 minuter efter dosering

för samtliga åldersgrupper. Mediantiden för halveringstiden var kort (<20 minuter), och likvärdig för barn och vuxna, och resulterade inte i ackumulering av latanoprostsyra i kretsloppet 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 1000 gånger. Höga doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst till obedövade apor har visat sig öka andningsfrekvensen, troligen speglande bronkkonstriktion med kort varaktighet. I djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha sensibiliserande egenskaper.

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

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

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

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

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

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

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

Ingen teratogen potential har upptäckts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfat
Natriumklorid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro studier har visat att en utfällning sker när ögondroppar innehållande tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används, bör ögondroppar administreras med ett intervall på minst 5 minuter.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet: 2 år.

Öppnad flaska förvaras vid högst 25 °C och används inom 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C-8 °C).

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LDPE-flaska med HDPE-skruvlock.

Varje flaska innehåller 2,5 ml ögondroppslösning motsvarande cirka 80 droppar lösning.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42659

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-04-08/2015-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-17

