

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latanoprost Genetic 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml ögondroppar, lösning, innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En endosbehållare på 0,2 ml ögondroppar, lösning, innehåller 10 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml innehåller 7,0 mg borsyra motsvarande 0,21 mg borsyra per droppe.

En ml innehåller 0,02 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, färglös lösning

Osmolalitet: 250–308 mOsmol/kg

pH för lösning: 5,5–6,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Minskning av förhöjt intraokulärt tryck vid öppenvinkelglaukom och okulär hypertoni **hos vuxna (inklusive äldre)**.

Minskning av förhöjt intraokulärt tryck hos barn med högt intraokulärt tryck och pediatrikt glaukom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad behandling är en droppe i det drabbade ögat/de drabbade ögonen en gång dagligen. Effekten blir optimal när Latanoprost Genetic administreras på kvällen.

Dosen av Latanoprost Genetic bör inte överstiga en gång dagligen eftersom tätare administrering visat sig minska den intraokulära trycksänkande effekten.

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

Pediatrik population

Latanoprost Genetic ögondroppar kan användas hos barn i samma dos som hos vuxna. Inga uppgifter finns om prematura spädbarn (gestationsålder under 36 veckor). Uppgifter om barn i åldersgruppen < 1 år (4 patienter) är begränsade (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Okulär användning.

Som med alla ögondroppar rekommenderas att trycka på tårpåsen vid den mediala ögonvrån (punktal ocklusion) i en minut för att minska eventuell systemisk absorption. Detta bör göras omedelbart efter administrering av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas före administration av ögondropparna och de kan sättas in igen efter 15 minuter.

Om fler än ett lokalt ögonläkemedel används ska de appliceras 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

Förändringar av irispigmentering

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom att öka mängden brunt ögonpigment i irisen. Innan behandlingen påbörjas ska patienterna informeras om att ögonfärgen kan förändras permanent. Behandling av det ena ögat kan leda till permanent heterokromi.

Denna förändring av ögonfärgen har främst påträffats hos patienter vars iris har en blandad färgsättning, d.v.s. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. I studier med latanoprost har färgförändringen i allmänhet skett inom de första 8 månaderna av behandlingen, i sällsynta fall under det andra eller tredje behandlingsåret och inte alls efter det fjärde behandlingsåret. Hastigheten med vilken irispigmenteringen framskrider sjunker med tiden och är stabil efter fem år. Effekten av den ökade pigmenteringen efter mer än fem års behandling har inte undersökts. I en öppen 5 års säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). I de flesta fallen är färgförändringen av irisen liten och kan ofta inte observeras kliniskt. Förekomsten av färgförändringar hos patienter med blandad irisfärg varierade från 7 % till 85 % med högst förekomst för gul-brun irisfärg. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen färgförändring observerats och endast sällan hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon.

I en långsiktig observationsstudie för pediatrik population utvärderades hyperpigmenteringsförändringar i ögat hos patienter med pediatrik glaukom observerades förmörkning av irisfärg och lokaliserad irispigmentering i en något högre grad hos patienter exponerade för latanoprost jämfört med gruppen som inte exponerades (se avsnitt 5.1).

Färgförändringen beror på en ökning av melaninhalten i melanocyterna i irisen och inte på en ökning i antalet melanocyter. Typiskt är att den bruna pigmenteringen runt pupillen sprider sig koncentriskt mot de perifera områdena av ögat som drabbats men också hela irisen eller delar av den kan bli mera brunaktig. Ingen ökning av det bruna irispigmentet har observerats då behandlingen har satts ut. Färgförändringen har inte förknippats med några symptom eller patologiska förändringar i kliniska provningar till dags dato.

Varken födelsemärken eller fräknar på irisen har påverkats av behandlingen. Pigmentansamlingen i det trabekulära nätverket eller på andra ställen i främre ögonkammaren har inte observerats i kliniska provningar. Baserat på 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte konstaterats ha några negativa kliniska följdtilstånd och behandlingen med latanoprost kan fortsätta också om

irispigmentering sker. Dock ska patienterna övervakas regelbundet och om den kliniska situationen kräver det kan behandling med latanoprost sättas ut.

Glaukom

Det finns endast begränsat med erfarenhet av användning av latanoprost för behandling av kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och vid pigmentärt glaukom. Det finns ingen erfarenhet av användningen av latanoprost vid inflammatoriskt och neovaskulärt glaukom eller inflammatoriska ögontillstånd. Latanoprost har ingen eller en försumbar effekt på pupillen men det finns ingen erfarenhet av användningen av latanoprost i fall av akut trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas att latanoprost används med försiktighet i dessa situationer tills mer erfarenhet erhålls.

Det finns endast begränsat med studiedata om användningen av latanoprost under den perioperativa perioden i samband med gråstarrsoperation. Latanoprost Genetic ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Herpetisk keratit

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

Makulaödem

Makulaödem har inträffat (se avsnitt 4.8) främst hos afakipatienter, pseudofakipatienter med bruten posterior linskapsel eller med anteriora kammarlinser eller patienter som har kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (t.ex. diabetisk retinopati och ocklusion av den retinala venen). Latanoprost ska användas med försiktighet hos afakipatienter, pseudofakipatienter med bruten posterior linskapsel eller anteriora kammarlinser eller patienter som har kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Latanoprost Genetic kan användas med försiktighet hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit, se även avsnitt 4.8.

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling av patienter med astma men några fall av exacerbation av astma och/eller dyspné har rapporterats sedan läkemedlet kommit ut på marknaden. Patienter med astma ska därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräckligt med erfarenhet, se även avsnitt 4.8.

Effekten av Latanoprost Genetic har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Effekter på ögonlock och ögonfransar

Periorbitala färgförändringar av huden har observerats och de flesta rapporterna gäller patienter med japansk härkomst. Erfarenhet som samlats tills dags dato visar att periorbitala färgförändringar av huden inte är permanenta och i vissa fall har dessa förändringar återgått till det normala trots att behandling med latanoprost fortsatt.

Behandling med latanoprost kan leda till gradvisa förändringar av ögonfransarna och vellushåret i det öga som behandlas och i kringliggande områden. Dessa förändringar inkluderar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar eller hår samt av ögonfransar som växer åt fel håll. Förändringarna av ögonfransarna är reversibla då behandlingen sätts ut.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller borsyra och polysorbater.

Varje ml innehåller 7,0 mg borsyra, vilket motsvarar 0,21 mg borsyra per droppe.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrisk population

Uppgifterna om effekt och säkerhet i åldersgruppen < 1 år (4 patienter) är mycket begränsade (se avsnitt 5.1). Inga uppgifter finns om prematura spädbarn (gestationsålder under 36 veckor).

Hos barn i åldern 0 till < 3 år, som främst har primärt kongenitalt glaukom (PCG), är kirurgi (t.ex. trabekulotomi/goniotomi) första linjens behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Definitiva uppgifter om läkemedelsinteraktioner finns inte tillgängliga.

Paradoxal förhöjning av det intraokulära trycket har rapporterats efter samtidig administrering av två prostaglandinanaloger i ögonen. Därför rekommenderas inte samtidig användning av två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts med vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av latanoprost hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid systemiskt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Latanoprost Genetic under graviditet.

Amning

Det är okänt om latanoprost eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Latanoprost Genetic efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Latanoprost Genetic har mindre effekt 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 fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofil

De flesta biverkningarna relaterar till det okulära systemet. Andra ögonrelaterade biverkningar är i allmänhet övergående och förekommer vid applicering av läkemedlet.

Latanoprost Genetic kan orsaka lindrig ögonirritation under de första två till tre dagarna av behandlingen. Lindrig konjunktival hyperemi har inträffat hos cirka 10 % och måttlig hyperemi hos cirka 1 % av patienterna under långsiktig behandling.

Makulaödem har inträffat främst hos afakipatienter, pseudofakipatienter med bruten posterior linskapsel eller med anteriora kammарlinser eller patienter som har kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem, se även avsnitt 4.4.

Ögonpreparat med latanoprost har orsakat förändringar av irisfärg (ökning av mängden bruna pigment i iris) huvudsakligen hos personer med blandad irisfärg. I en öppen 5 års säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering, se även avsnitt 4.4.

Sällsynta fall av irit/uveit har rapporterats. De flesta av patienterna i dessa fall hade samtidiga predisponerande faktorer för utvecklingen av irit/uveit.

Astma, exacerbation av astma, akuta astmaattacker och dyspné har rapporterats. Det finns begränsad erfarenhet från patienter med astma men latanoprost har inte uppvisat inverkan på lungfunktion i mindre studier med steroidbehandlade patienter med måttligt svår astma eller inverkan på lungfunktion, luftvägsreaktivitet och beta2-känslighet hos astmapatienter som inte behandlades med steroider.

b. Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna kategoriseras enligt frekvens enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Frekvenskonvention	
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynta:</i>	Herpetisk keratit*§
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i>	Huvudvärk*, yrsel*
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i>	Hyperpigmentering av iris, lindrig eller måttlig konjunktival hyperemi, ögonirritation (sveda, grynighet, klåda, stickningar och känsla av främmande kropp i ögat), förändringar av ögonfransar och vellushår (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar)
	<i>Vanliga:</i>	Punktformig keratit, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärta, ljuskänslighet, konjunktivit*
	<i>Mindre vanliga:</i>	Ögonlocksödem, torra ögon, keratit*, dimsyn, makulaödem bl.a. cystiskt makulaödem*, uveit*
	<i>Sällsynta:</i>	Irit*, kornealt ödem*, korneala erosioner, periorbitalt ödem, trichiasis*, distchiasis, iriscysta*§, lokal hudreaktion på ögonlocken, mörk färg på ögonlockshuden, pseudopemfigoid i bindhinnan*§
	<i>Mycket sällsynta:</i>	Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksåran
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Angina, hjärtklappning*

	<i>Mycket sällsynta:</i>	Instabil angina
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mindre vanliga:</i>	Astma*, dyspné*
	<i>Sällsynta:</i>	Exacerbation av astma
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanliga:</i>	Illamående*, kräkning*
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i>	Utslag
	<i>Sällsynta:</i>	Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanliga:</i>	Myalgi*, artralgi*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga:</i>	Bröstsmärta*

*Biverkning som har rapporterats efter marknadsintroduktion

§ Biverkningsfrekvensen uppskattad enligt ”3-regeln”

c. Beskrivning av valda biverkningar

Ingen information finns.

d. Pediatrisk population

I två kliniska korttidsstudier (≤ 12 veckor) med 93 (25 och 68) pediatriska patienter var säkerhetsprofilen likadan som hos vuxna och inga nya biverkningar konstaterades. Säkerhetsprofilerna vid kortvarig användning hos olika pediatriska underpopulationer var också likadana (se avsnitt 5.1). Biverkningar som förekom oftare i den pediatriska populationen jämfört med vuxna är: nasofaryngit och feber.

I en långvarig observationsstudie med pediatrisk population med 115 patienter var säkerhetsprofilen konsekvent med vad som rapporterades i tidigare pediatriska studier och inga nya biverkningar konstaterades (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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Förutom ögonirritation och konjunktival hyperemi finns inga andra kända okulära biverkningar vid överdosering av latanoprost.

Om latanoprost oavsiktligt intas oralt kan följande information vara användbar:

Över 90 % av latanoprost metaboliseras under första passagen genom levern. En intravenös infusion på 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga resulterade i ett medelvärde av plasmakoncentration 200 gånger högre än under klinisk behandling och inducerade inga symtom men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärta, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettning. Hos apor har latanoprost använts i form av intravenös infusion i doser på upp till 500 mikrogram/kg utan större inverkan på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apor har förknippats med övergående bronkkonstriktion. Hos patienter med måttlig bronkialastma inducerade latanoprost dock inte bronkkonstriktion då läkemedlet applicerades lokalt i ögonen med en dos som var sju gånger högre än den kliniska latanoprost dosen. Om överdosering med latanoprost sker 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

Verkningsmekanism

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. Det intraokulära trycket börjar sjunka hos människa cirka 3–4 timmar efter applicering och den maximala effekten uppnås efter 8–12 timmar. Trycksänkningen bibehålls i åtminstone 24 timmar.

Studier med djur och människa antyder att den viktigaste verkningsmekanismen är utökad uveoskleral avrinning, trots att även en viss ökning av avrinningskapaciteten (minskat avrinningsmotstånd) har rapporterats hos människa.

Farmakodynamisk effekt

Nyckelstudier har påvisat att behandling med latanoprost är effektiv som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar med kombinationsbehandlingar utförts. Detta inkluderar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Kortvariga studier (1 eller 2 veckor) antyder att effekten av latanoprost är additiv då läkemedlet kombineras med adrenerga agonister (dipivefrin), orala karboanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinerga agonister (pilocarpin).

Klinisk effekt och säkerhet

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

Latanoprost har ingen effekt eller en försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när läkemedlet används i kliniska doser och enligt studier med apor. Dock kan lindrig eller måttlig konjunktival eller episkleral hyperemi förekomma under lokal behandling.

Långvarig behandling med latanoprost i ögat på apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte blodflödet i näthinnan enligt fluoresceinangiografi.

Kortvarig behandling med latanoprost har inte förorsakat läckage av fluorescein i det posteriora segmentet av pseudofakiska ögon hos människa.

Då latanoprost har använts i kliniska doser har man inte funnit att läkemedlet skulle ha någon signifikant farmakologisk effekt på det kardiovaskulära eller respiratoriska systemet.

Pediatrik population

Effekten av latanoprost hos pediatrika patienter ≤ 18 år fastslogs i en klinisk dubbelblindad studie som pågick i 12 veckor och där man jämförde latanoprost med timolol hos 107 patienter som hade diagnostiserats med okulär hypertoni och pediatrikt glaukom. Nyfödda skulle ha en gestationsålder på

minst 36 veckor. Patienterna fick antingen 50 mikrogram/ml latanoprost en gång dagligen eller 0,5 % timolol (eller alternativt 0,25 % för barn yngre än 3 år) två gånger dagligen. Det primära effektmåttet var den genomsnittliga sänkningen av det intraokulära trycket från baslinjen vid studiens vecka 12. De genomsnittliga sänkningarna av det intraokulära trycket var lika i latanoprost- och timololgruppen. I alla åldersgrupper som ingick i studien (0 till < 3 år, 3 till < 12 år och 12 till 18 år) var den genomsnittliga sänkningen av det intraokulära trycket vid vecka 12 lika i latanoprost- och timololgruppen. Effektdata i åldersgruppen 0 till < 3 år baserade sig dock endast på 13 patienter som behandlades med latanoprost och att ingen relevant effekt påvisades hos de 4 patienter i åldersgruppen 0 till < 1 år som deltog i den pediatrika kliniska studien. Inga uppgifter finns om prematura spädbarn (gestationsålder under 36 veckor).

Sänkningen av det intraokulära trycket hos patienterna i undergruppen för primärt kongenitalt/infantilt glaukom (PCG) var liknande mellan latanoprost- och timololgruppen. Undergruppen av patienter som inte hade primärt kongenitalt/infantilt glaukom (icke-PCG) (t.ex. juvenilt öppenvinkelglaukom eller afakiskt glaukom) uppvisade liknande resultat som undergruppen av patienter som hade primärt kongenitalt/infantilt glaukom.

Effekten på det intraokulära trycket konstaterades efter den första behandlingsveckan (se tabell) och bibehölls under hela den 12 veckor långa studieperioden som för vuxna.

Tabell: Sänkning av det intraokulära trycket (mmHg) enligt aktiv behandlingsgrupp vid vecka 12 och baslinjen				
	Latanoprost N = 53		Timolol N = 54	
Genomsnitt vid baslinjen (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Förändringen vid vecka 12 jämfört med genomsnittet vid baslinjen†(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-värde jämfört med timolol	0,2056			
	PCG N = 28	Icke-PCG N = 25	PCG N = 26	Icke-PCG N = 28
Genomsnitt vid baslinjen (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Förändringen vid vecka 12 jämfört med genomsnittet vid baslinjen†(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-värde jämfört med timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardfel.

[†] Justerat uppskattningsvärde baserat på 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 har samlats in under studiens 3-årsperiod och den utökade 7-åriga uppföljningsstudien bland pediatrika patienter med glaukom eller förhöjt intraokulärt tryck. Totalt 115 patienter övergick från huvudstudien och ingick i den fullständiga analysuppsättningen (Full Analysis Set, FAS). Patienter som var lämpliga för studien (< 18 år) kategoriserades i tre 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 gruppen som var oexponerad för PGA (icke-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. Frekvensen av hyperpigmentering av ögonfransar var 4,5 % jämfört med 0 % och frekvensen av hyperpigmentering av iris var 6,0 % jämfört med 3,0 % i gruppen som exponerades för latanoprost respektive gruppen som inte exponerades för PGA. Förekomsten (per 100 patientår) av hyperpigmenteringsförändringar i ögat var låg och jämförbar i båda behandlingsgrupperna: ögonfransförlängning 2,53 jämfört med 3,35,

hyperpigmentering av iris 0,92 jämfört med 0,42 och hyperpigmentering av ögonfransar 0,69 jämfört med ingen.

Inga allvarliga biverkningar ansågs relaterade till studiebehandlingen. Majoriteten av behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterades var i organsystemklassen 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 identifierades jämfört med den befintliga säkerhetsprofilen. Totalt sett är frekvensen av säkerhetsmått som observerats i denna studie jämförbar med biverkningsfrekvensen som har rapporterats i tidigare pediatrika studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Latanoprost (molekylvikt 432,58) är en isopropylesterprodrug som i sig är inaktivt men som efter hydrolys till latanoprostsyra blir biologiskt aktivt.

Absorption

Latanoprost absorberas väl genom hornhinnan och allt läkemedel som når kammarvattnet har hydrolyserats under passage genom hornhinnan.

Biotillgängligheten av syraformen av latanoprost är cirka 45 % efter topikal administrering.

Distribution

Distributionsvolymen hos människa är $0,16 + 0,02$ l/kg och clearance $0,40 + 0,04$ l/tim/kg.

Humanstudier påvisar att den högsta koncentrationen i kammarvattnet uppträder efter cirka 2 timmar efter topikal administrering. Efter topikal administrering till apor distribueras latanoprost framför allt i det främre segmentet, konjunktiva och ögonlocken. Endast små mängder av läkemedlet når det bakre segmentet.

Metabolism och eliminering

I ögat förekommer praktiskt taget ingen metabolism av syraformen av latanoprost. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa.

Huvudmetaboliterna, 1,2-dinor och 1,2,3,4-tetranor, utövar ingen eller endast svag biologisk aktivitet i djurstudier och utsöndras primärt via urinen.

Pediatrik population

En öppen farmakokinetisk studie av latanoprostsyrakoncentrationer i plasma gjordes på 22 vuxna patienter och 25 pediatrika patienter (från nyfödda till < 18 år) med okulär hypertoni och glaukom. Alla åldersgrupper behandlades med 50 mikrogram/ml latanoprost, en droppe dagligen i varje öga i minst 2 veckor. Systemisk exponering av 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). Mediantiden till högsta plasmakoncentration var 5 minuter efter dosering för samtliga åldersgrupper. Medianhalveringstiden i plasma för eliminering var kort (< 20 minuter) och likvärdig för barn och vuxna och resulterade inte i ansamling av latanoprostsyra i systemcirkulationen under steady-state.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära och den systemiska toxiciteten av latanoprost har undersökts hos flera djurarter. Generellt tolereras latanoprost väl med en säkerhetsmarginal mellan klinisk okulär dos och systemisk toxicitet på minst 1 000 gånger. Höga intravenösa doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg

kroppsvikt, till osövida apor har visat ökning av andningsfrekvensen, vilket troligen återspeglar kortvarig bronkkonstriktion. I djurstudier har latanoprost visat sig ha sensibiliserande egenskaper.

Inga toxiska effekter i ögat har detekterats hos kanin och apa vid doser upp till 100 mikrogram/öga/dag (klinisk dos är ungefär 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apa har latanoprost dock visat sig inducera ökad pigmentering av iris.

Mekanismen för den ökade pigmenteringen utgörs troligen av stimulering av melaninproduktionen i melanocyter i iris utan observerade proliferativa förändringar. Förändringen av irisfärgen kan bli bestående.

Vid långsiktiga studier av okulär toxicitet har administrering av latanoprost 6 mikrogram/öga/dag även visat sig inducera ökad ögonlocksöppning. Effekten är reversibel och sker vid doser över den kliniska dosnivån. Effekten har inte setts hos människor.

Latanoprost befanns vara negativt i omvända mutationstester i bakterier, genmutation i muslymfom och musmikrokärntest. Kromosomaberrationer observerades *in vitro* med humanlymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F_{2α}, en naturligt förekommande prostaglandin, och anger att det är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på *in vitro/in vivo* oplanerad DNA-syntes i råttor var negativa och anger att latanoprost inte har mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier på mus och råttor var negativa.

Latanoprost har inte befunnits ha någon effekt på hanars och honors fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudier på råttor observerades ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Latanoprost inducerade dock embryofetala effekter i kanin vid doser på 5 mikrogram/kg/dag och högre.

Dosen på 5 mikrogram/kg/dag (cirka 100 gånger den kliniska dosen) orsakade signifikant embryofetal toxicitet karakteriserad av ökad förekomst av sen resorption och abortering samt minskad fostervikt.

Ingen teratogen potential har detekterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Borsyra
Trometamol
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro-studier har visat att fällning uppkommer när ögondroppar innehållande tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används ska ögondropparna administreras med ett intervall på minst 5 minuter.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Efter öppnande av påsen: 7 dagar.

Efter öppnande av endosbehållaren: Använd omedelbart och kassera endosbehållaren efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av LDPE i en påse av PET/Alu/PE.

Varje endosbehållare innehåller 0,2 ml lösning. En påse innehåller 5 endosbehållare.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 90 endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Genetic S.p.A

Via G. Della Monica 26, Castel San Giorgio 84083 Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67953

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-06-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-17