

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latanoprost Sandoz 50 mikrogram/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.

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

En droppe innehåller ca 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Varje ml innehåller 0,02 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

Osmolalitet: 250–308 mOsmol/kg

pH: 5,5–6,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Sänkning av högt intraokulärt tryck hos barn med högt intraokulärt tryck och pediatriiskt glaukom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering till vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dosering är en droppe i det sjuka ögat/ögonen en gång dagligen. Optimal effekt uppnås om Latanoprost Sandoz administreras på kvällen.

Doseringen av Latanoprost Sandoz bör inte överstiga en gång dagligen eftersom det har visat sig att mer frekvent administrering minskar den intraokulära trycksänkande effekten.

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

Pediatriisk population

Latanoprost Sandoz ögondroppar kan användas hos barn i samma dos som hos vuxna. Inga uppgifter finns om prematurer (gestationsålder under 36 veckor). Det finns endast mycket begränsat med uppgifter om barn i åldersgruppen <1 år (4 patienter) (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt Okulär användning.

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

Kontaktlinser ska avlägsnas före administreringen av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används bör de 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

Förändrad irispigmentering

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom en 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 melerad iris, det vill säga blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. I studier med latanoprost, börjar 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. Hastigheten för irispigmenteringen avtar med tiden och är stabil i 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 melerad iris 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 födelsemärken eller fräknar 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.

Glaukom

Det finns begränsad erfarenhet av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och vid pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av latanoprost vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom, 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.

Herpetisk keratit

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

Makulaödem

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

Hos patienter med kända riskfaktorer för irit/uveit bör Latanoprost Sandoz användas med försiktighet, se även avsnitt 4.8.

Det föreligger 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.

Effekten av Latanoprost Sandoz har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Ögonlocks- och ögonfransförändringar

Periorbital missfärgning av huden har observerats, de flesta rapporterna är på japanska patienter. Erfarenheterna hittills visar att periorbital missfärgning av huden inte är permanent och i några 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.

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 prematurer (under 36 veckors gestationsålder).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsdata finns inte tillgängliga.

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 endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av latanoprost hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid systemtoxiska doser (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Latanoprost Sandoz undvikas 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 amning ska avbrytas eller behandling med Latanoprost Sandoz ska avbrytas, efter att hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

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

Latanoprost Sandoz har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I likhet med andra ögondroppar 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 säkerhetsprofil

De flesta biverkningarna relaterar till det okulära systemet. Okulära biverkningar, förutom iris-pigmentering, är i allmänhet övergående och förekommer vid applicering av läkemedlet.

Latanoprost Sandoz kan ge en lätt ögonirritation under de första två till tre dagarnas behandling. Mild konjunktival hyperemi har förekommit hos ca 10% och moderat hyperemi hos ca 1% av patienterna vid kronisk behandling.

Fall av makulaödem har rapporterats huvudsakligen hos patienter med afaki eller pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller brustna främre kammарlinser, samt hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem, se även avsnitt 4.4.

Ögonpreparat med latanoprost har orsakat förändringar av irisfärgen (ökning av mängden brunt pigment i iris), främst hos patienter med melerad iris. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av irit/uveit har rapporterats. Majoriteten av patienterna i dessa fall hade samtidigt predisponerande faktorer för utveckling av irit/uveit.

Astma, förvärrad astma, akuta astmaattacker och dyspné har rapporterats. Erfarenhet från astmapatienter är begränsad men latanoprost har inte visats påverka lungfunktion i mindre studier på steroidbehandlade patienter med måttligt svår astma eller lungfunktion, reaktivitet i luftvägarna och beta₂-känslighet hos astmapatienter behandlade med icke-steroider.

b.Tabell över biverkningar

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)

Organsystem	Frekvensklassificering	
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynta:</i>	Herpetisk keratit *§
Centrala och perifer nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i>	Huvudvärk*, yrsel*
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i>	Hyperpigmentering av irisen; mild eller medelsvår konjunktival hyperemi; ögonirritation (sveda, grynighet, klåda, stickningar och känsla av främmande kropp i ögat); förändringar av ögonfransar och vellushår på ögonlocket (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal av ögonfransar)
	<i>Vanliga:</i>	Punktformig keratit, oftast utan symtom; blefarit; ögonsmärta; ljuskänslighet; konjunktivit*
	<i>Mindre vanliga:</i>	Ögonlocksödem; torra ögon; keratit*, dimsyn; makulaödem, inklusive cystoid makulaödem*; uveit*
	<i>Sällsynta:</i>	Irit*; kornealödem*; kornea-erosion; periorbitalt ödem; trichiasis*; distichiasis, iriscysta*§; lokala hudreaktioner på ögonlocken; förmörkning av palpebralhuden på ögonlocken; pseudopemfigoid i bindhinnan*§
	<i>Mycket sällsynta:</i>	Periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran
Hjärtat	<i>Mindre vanliga:</i>	Angina pectoris; hjärtklappning*
	<i>Mycket sällsynta:</i>	Instabil angina pectoris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mindre vanliga:</i>	Astma*; dyspné*
	<i>Sällsynta:</i>	Försvärad astma
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanliga:</i>	Illamående*, Kräkning*
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i>	Utsalg
	<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 rapporterats efter marknadsintroduktionen

§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 pediatrika populationer var också likadana (se avsnitt 5.1). Följande biverkningar förekom oftare hos barn än hos vuxna: nasofaryngit och feber.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Förutom ögonirritation och hyperemi i bindhinnan finns inga kända okulära biverkningar vid överdosering av latanoprost.

Om latanoprost av misstag intas oralt kan följande information vara till nytta:

Över 90 % av latanoprost metaboliseras under första passagen genom levern. En intravenös infusion på 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga resulterade i ett medelvärde i 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 apa har latanoprost använts i form av intravenös infusion i doser på upptill 500 mikrogram/kg utan större inverkan på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apa har associerats med övergående bronkkonstriktion. Hos patienter med medelsvår astma inducerade latanoprost dock inte bronkkonstriktion då läkemedlet applicerades lokalt i ögonen i 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: Ögonläkemedel; Medel vid glaukom samt miotika, prostaglandinanalogue, 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 kammervatten.

Det intraokulära trycket börjar sjunka hos människa ca 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 verksamsmekanismen är utökat uveoskleralt utflöde, trots att även en viss ökning av utflödesfaciliteten (minskning av utflödesmotståndet) har rapporterats hos människa.

Farmakodynamisk effekt

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). Korta (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).

Klinisk effekt och säkerhet

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-kammarvatten barriären.

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 - <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 - <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 och kvarstod under hela den 12 veckor långa studieperioden (se tabell 2).

Tabell: Sänkningen av det intraokulära trycket (mmHg) enligt behandlingsgrupp vid vecka 12 och i början av studien				
	Latanoprost n=53		Timolol n=54	
Genomsnittstryck i början (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Förändringen vid vecka 12 jämfört med början av studien †(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-värde vs. timolol	0,2056			
	PCG n=28	Non-PCG n=25	PCG n=26	Non-PCG n=28
Genomsnittstryck i början (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Förändringen vid vecka 12 jämfört med början av studien †(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-värde vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standard error (standardfel).

† Justerat uppskattningsvärde enligt kovariansanalys (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

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

Absorption

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

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

Distribution

Distributionsvolymen hos människa är $0,16 \pm 0,02$ l/kg och clearance $0,40 \pm 0,04$ l/tim/kg. Humanstudier med topikal administration tyder på att högsta koncentrationen i kammarvattnet uppträder efter ca två timmar. Efter topikal administration till apa distribueras latanoprost framför allt i främre segmentet, konjunktiva och ögonlocken. Endast små mängder når det bakre segmentet.

Metabolism och eliminering

I ögat förekommer praktiskt taget ingen nedbrytning av syraformen av latanoprost. Den huvudsakliga nedbrytningen sker i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa. Huvudmetaboliten 1,2-dinor och 1, 2, 3, 4-tetranor metaboliterna utövar ingen eller endast svag biologisk aktivitet och utsöndras primärt via urinen.

Pediatrisk 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 speglade 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 i 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 $F_{2\alpha}$, 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 verkan. Karcinogenicitetsstudier på mus och råtta var negativa.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudien 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

Polysorbat 80
Borsyra
Trometamol
Dinatriumedetat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro-studier har visat att utfällning förekommer när ögondroppar som innehåller tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används, ska ögondropparna administreras med ett tidsintervall på åtminstone fem minuter.

6.3 Hållbarhet

2 år
Hållbarhet efter öppnandet av påsen: 7 dagar
Efter öppnandet 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 PET/Alu/PE-påse.
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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67954

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-08-06

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-06