

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tanolux 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppslösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml lösning innehåller:

-9,25 mg fosfater motsvarande 7,70 mg natriumdivätefosfatmonohydrat och 1,55 mg vattenfritt dinatriumfosfat

- 0,2 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Lösningen är en klar, färglös vätska.

pH: 5,7 – 6,3

Osmolalitet: 240 – 265 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos pediatrika patienter med förhöjt intraokulärt tryck och pediatrik glaukom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad behandling är en ögondroppe i det eller de drabbade ögonen en gång per dag. Optimal effekt uppnås om Tanolux administreras på kvällen. Endast för engångsbruk. All oanvänd lösning ska kasseras omedelbart efter användning.

Doseringen av Tanolux ska inte överstiga en gång dagligen eftersom det har visat sig att mer frekvent administrering minskar den IOP-sänkande effekten.

Om man missar en dos ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

Pediatrik population

Tanolux kan användas till pediatrika patienter med samma dosering som till vuxna. Inga data finns tillgängliga för prematura spädbarn (under 36 veckors gestationsålder). Data i åldersgruppen < 1 år (4 patienter) är begränsade (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Okulärt bruk.

Som med alla ögondroppar rekommenderas, för att minska eventuell systemisk absorption, att tårssäcken komprimeras vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) i en minut. Detta ska utföras omedelbart efter indrypning av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägnas före indrypning av ögondropparna och kan sättas in igen efter 15 minuter.

Om fler än ett topikalt oftalmiskt läkemedel används, ska läkemedlen administreras med minst fem minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Förändringar i irispigmentering

Tanolux kan gradvis ändra ögonfärgen genom att mängden brunt pigment i iris ökar. Innan behandlingen inleds ska patienterna informeras om risken för att ögonfärgen förändras permanent. Ensidig behandling kan resultera i permanent heterokromi.

Denna förändring i ögonfärg har främst setts hos patienter med blandfärgade irisar, dvs. blåbruna, gråbruna, gulbruna och grönbruna. I studier med latanoprost uppträder förändringen vanligtvis inom de första 8 månaderna av behandlingen, sällan under det andra eller tredje året, och har inte setts efter det fjärde året av behandlingen. Graden av progression av irispigmentering minskar med tiden och är stabil i fem år. Effekten av ökad pigmentering utöver fem år har inte utvärderats. I en öppen 5-årig latanoprostsäkerhetsstudie utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). Färgförändringen av iris är liten i de flesta fall och observeras ofta inte kliniskt. Incidensen hos patienter med iris med blandad färg varierade från 7 till 85 %, där den högsta incidensen var gulbruna irisar. Hos patienter med homogent blåa ögon har ingen förändring observerats och hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon har förändringen endast noterats sällan.

Färgförändringen beror på ökat melanininnehåll i stromala melanocyter i iris och inte på en ökning av antalet melanocyter. Vanligtvis sprider sig den bruna pigmenteringen runt pupillen koncentriskt mot periferin i ögon som drabbats, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunaktig. Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter avslutad behandling. Det har hittills inte förknippats med några symtom eller patologiska förändringar i kliniska provningar.

Varken leverfläckar eller fräknar i iris har påverkats av behandlingen. Ackumulering av pigment i trabekelverket eller någon annanstans i främre kammaren har inte observerats i kliniska provningar. Baserat på 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visat sig ha några negativa kliniska följder och man kan fortsätta med Tanolux om irispigmentering uppstår. Patienterna ska dock övervakas regelbundet och om den kliniska situationen motiverar detta kan Tanolux-behandlingen avbrytas.

Glaukom

Det finns begränsad erfarenhet av Tanolux vid kronisk trångvinkelglaukom, vid öppenvinkelglaukom hos pseudofaka patienter och vid pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av Tanolux vid inflammatoriskt och neovaskulärt glaukom eller vid inflammatoriska ögonsjukdomar. Tanolux har ingen eller liten effekt på pupillen men det finns ingen erfarenhet av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas att Tanolux används med försiktighet under dessa sjukdomstillstånd tills mer erfarenhet erhålls.

Det finns begränsade studiedata om användningen av Tanolux under den perioperativa perioden av

kataraktkirurgi. Tanolux ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Herpeskeratit

Tanolux ska användas med försiktighet hos patienter med en historik av herpetisk keratit och undvikas i fall av aktiv herpes simplex keratit och hos patienter med en historik av återkommande herpetisk keratit specifikt associerad med prostaglandinanaloger.

Makulaödem

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med brusten bakre linskapsel eller främre kammarlinser, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (såsom diabetisk retinopati och retinal venocklusion). Tanolux ska användas med försiktighet hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med sönderrivna bakre linskapsel eller främre kammarlinser, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit kan Tanolux användas med försiktighet, se även avsnitt 4.8.

Det finns begränsad erfarenhet från patienter med astma, men vissa fall av försämring av astma och/eller dyspné rapporterades efter utsläppande på marknaden. Astmatiska patienter ska därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräcklig erfarenhet, se även avsnitt 4.8.

Effekten av Tanolux har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Effekter på ögonlock och ögonfransar

Missfärgning av periorbital hud har observerats, huvuddelen av rapporterna kommer från japanska patienter. Erfarenheten hittills visar att missfärgning av periorbital hud inte är permanent och i vissa fall har den vänt under fortsatt behandling med Tanolux.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat och dess omgivning; dessa förändringar omfattar ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal fransar eller hår och felriktad tillväxt av ögonfransarna. Ögonfransförändringarna är reversibla vid utsättning av behandlingen.

Bensalkoniumklorid

Tanolux innehåller bensalkoniumklorid. Från de begränsade data som finns tillgängliga är det ingen skillnad i biverkningsprofilen hos barn jämfört med vuxna. Generellt visar dock ögon hos barn en starkare reaktion på en given stimulans än det vuxna ögat. Irritation kan påverka barns behandlingsföljksamhet. Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, symtom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet på patienter med torra ögon och på patienter där hornhinnan kan vara skadad. Patienter ska övervakas vid långvarig användning.

Kontaktlinser

Kontaktlinser kan absorbera bensalkoniumklorid och dessa ska tas bort innan applikation av Tanolux men kan sättas in igen efter 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Effekt- och säkerhetsdata i åldersgruppen < 1 år (4 patienter) är mycket begränsade (se avsnitt 5.1). Inga data finns tillgängliga för prematura spädbarn (under 36 veckors gestationsålder).

Hos barn från 0 till < 3 år som huvudsakligen lider av primärt medfött glaukom (PCG) förblir kirurgi (t.ex. trabekulotomi/goniotomi) förstahandsalternativet. Långsiktig säkerhet hos barn har ännu inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Definitiva läkemedelsinteraktionsdata är inte tillgängliga.

Det har förekommit rapporter om paradoxala höjningar av IOP efter samtidig oftalmisk administrering av två prostaglandinanaloger. Användning av två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat rekommenderas därför inte.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel för användning under graviditet har inte fastställts. Det har potentiellt farliga farmakologiska effekter med avseende på graviditetsförloppet, för det ofödda eller det nyfödda barnet. Därför ska Tanolux inte användas under graviditeten.

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken och Tanolux ska därför inte användas av ammande kvinnor, eller så ska amningen avslutas.

Fertilitet

Latanoprost har inte visat sig 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

Tanolux har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I likhet med andra ögonpreparat kan indrypning av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Innan detta har övergått ska patienterna inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna är kopplade till det okulära systemet.

Tanolux kan orsaka lätt ögonirritation under de första två till tre dagarna av behandlingen. Mild konjunktival hyperemi har förekommit hos cirka 10 % och måttlig hyperemi hos cirka 1 % av patienterna under långtidsbehandling.

Rapporter om makulaödem har förekommit främst hos afaka patienter, hos pseudofaka patienter med sönderriven bakre linskapsel eller främre kammarlinser, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem, se även avsnitt 4.4.

Tanolux kan orsaka färgförändringar i iris (ökning av mängden brunt pigment i iris) främst hos försökspersoner med irisar med blandad färg. I en öppen 5-årig latanoprostsäkerhetsstudie utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering, se avsnitt 4.4.

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

Astma, försämring av astma, akuta astmaanfall och dyspné har rapporterats. Det finns begränsad erfarenhet från patienter med astma men latanoprost har varken visats påverka lungfunktionen i små studier på steroidbehandlade patienter med måttligt svår astma eller påverka lungfunktion, luftvägsreaktivitet och beta2-känslighet hos astmapatienter som inte behandlas med steroider.

b. Tabell över biverkningar

Biverkningar kategoriseras efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ej kända (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Infektioner och infestationer				Herpetisk keratit ^{*§}	
Centrala och perifer nervsystemet			Huvudvärk*; yrsel*		
Ögon	Irishyperpigmentering; mild till måttlig konjunktival hyperemi; ögonirritation (brännande grumlighet, klåda, stickningar och känsla av främmande kropp); ögonfrans- och vellushårförändringar i ögonlocket (ökad längd, tjocklek, pigmentering på och antal ögonfransar)	Keratit med punktvisa förändringar, mestadels utan symtom; ögonlocksinflammation; ögonsmärter; fotofobi; konjunktivit *	Ögonlocksödem; torra ögon; keratit*; dimsyn; makulaödem inklusive cystiskt makulaödem*; uveit*	Irit*; hornhinneödem*; hornhinneerosion; periorbitalt ödem; trichiasis*; distichiasis; iriscysta ^{*§} ; lokaliserad hudreaktion på ögonlocken; mörkare palpebral hud på ögonlocken; pseudopemfigoid på ögonlockshinnan ^{*§}	Periorbitala förändringar och ögonlocksförändringar som resulterar i fördjupning av ögonlocksfåran
Hjärtat			Angina, hjärtklappning		Instabil angina
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Astma*; dyspné*	Försämring av astma	
Magtarmkanalen			Illamående*; kräkningar*		
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Klåda	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi*; artralgi*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta*		

*Biverkning identifierad efter utsläppande på marknaden

§Biverkningsfrekvens beräknad enligt "Regeln om 3"

Fall av förkalkning av hornhinnan har rapporterats mycket sällan i samband med användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med signifikant skadade hornhinnor.

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen information finns.

d. Pediatriisk population

I två korta kliniska prövningar (≤ 12 veckor), som involverade 93 (25 och 68) pediatriiska patienter, var säkerhetsprofilen liknande den hos vuxna och inga nya biverkningar identifierades. De kortsiktiga säkerhetsprofilerna i de olika pediatriiska undergrupperna var också likartade (se avsnitt 5.1). Biverkningar som ses oftare i den pediatriiska populationen jämfört med vuxna är: nasofaryngit och pyrexia.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har 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

Symtom

Förutom ögonirritation och konjunktival hyperemi är inga andra okulära biverkningar kända om Tanolux överdoseras.

Behandling

Om Tanolux intas oavsiktligt kan följande information vara användbar: En endosbehållare innehåller 20 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % metaboliseras under den första passagen genom levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga inducerade inga symtom, men en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärta, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettningar. Hos apor har latanoprost infunderats intravenöst i doser upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost till apor har associerats med övergående bronksammandragning. Hos patienter med måttlig astma inducerades dock inte bronksammandragning av latanoprost när det applicerades lokalt på ögonen i en dos på sju gånger den kliniska dosen av Tanolux.

Om överdosering med Tanolux inträffar ska behandlingen vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Ögonläkemedel; Antiglaukompreparat och miotika, prostaglandinanaloger. ATC-kod: S01E01.

Det aktiva ämnet latanoprost, en prostaglandin $F_{2\alpha}$ -analog, är en selektiv prostanoid FP-receptoragonist som minskar det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten. Sänkning av IOP hos människa börjar ungefär tre till fyra timmar efter administrering och maximal effekt uppnås efter åtta till tolv timmar. Trycksänkningen bibehålls i minst 24 timmar.

Studier på djur och människor indikerar att den huvudsakliga verkningsmekanismen är ökat uveoskleralt utflöde, även om en viss ökning av utflödeskapaciteten (minskning av utflödesmotståndet) har rapporterats hos människan.

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar som undersöker kombinationsanvändning utförts. Dessa inkluderar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Korttidsstudier (1 eller 2 veckor) tyder på att effekten av latanoprost är additiv i kombination med adrenerga agonister (dipivalylepinefrin), orala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinerga agonister (pilocarpin).

Kliniska prövningar har visat att latanoprost inte har någon signifikant effekt på produktionen av kammervatten. Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på blod-vattenbarriären. Latanoprost har inga eller försumbara effekter på den intraokulära blodcirkulationen vid användning i klinisk dos och studier på apor. Mild till måttlig konjunktival eller episklär hyperemi kan dock förekomma under topikal behandling.

Kronisk behandling med latanoprost i ögon på apor som hade genomgått extrakapsulär linsutdragning, påverkade inte de retinala blodkärlen enligt fluoresceinangiografi.

Latanoprost har inte inducerat fluoresceinläckage i det bakre segmentet av pseudofaka mänskliga ögon under korttidsbehandling.

Latanoprost i kliniska doser har inte visat sig ha några signifikanta farmakologiska effekter på det kardiovaskulära eller respiratoriska systemet.

Den publicerade Glaucoma Treatment Study (UKGTS) i Storbritannien, en randomiserad, trippelmaskerad placebokontrollerad studie, utvärderade effekten av latanoprost (50 mikrogram/ml) ögondroppar, för att bevara synfältet hos 516 patienter med nyligen diagnostiserad mild till måttlig öppenvinkelglaukom (OAG). 59 patienter (25,6 %; 95 % KI 20,1–31,8) i placebogruppen hade synfältsförsämring som överensstämde med glaukom jämfört med 35 patienter (15,2 %; 95 % KI 10,8–20,4) i latanoprostgruppen ($p = 0,006$), i samband med IOP-sänkning från baslinjen på 3,8 mmHg i latanoprostgruppen och 0,9 mmHg i placebogruppen (efter senaste observationsjustering). Tid till första försämring var signifikant längre i latanoprostgruppen än i placebogruppen (justerad HR 0,44, 95 % KI 0,28–0,69; $p = 0,0003$). Trots tidig avslutning av studien efter interimanalys baserad på primärt utfall av tid till händelse och den potentiella begränsningen av hög förlust till uppföljning av patienter, visade studien att sänkning av IOP med latanoprost fördröjde synfältsförsämringen hos vissa patienter med mild till måttlig öppenvinkelglaukom

Pediatrisk population

Effekten av Tanolux hos pediatriska patienter ≤ 18 år visades i en 12-veckors, dubbelmaskerad klinisk studie av latanoprost jämfört med timolol hos 107 patienter diagnostiserade med okulär hypertoni och pediatriskt glaukom. Nyfödda måste ha minst 36 veckors gestationsålder. Patienterna fick antingen latanoprost 50 mikrogram/ml en gång dagligen eller timolol 0,5 % (eller valfritt 0,25 % för försökspersoner yngre än 3 år) två gånger dagligen. Det primära effektmåttet var den genomsnittliga sänkningen av IOP från baslinjen vid vecka 12 i studien. De genomsnittliga IOP-sänkningarna i latanoprost- och timololgrupperna var likartade. I alla studerade åldersgrupper (0 till < 3 år, 3 till < 12 år och 12 till 18 år) var den genomsnittliga sänkningen av det intraokulära trycket vid vecka 12 i latanoprostgruppen liknande den i timololgruppen.

Ändå baserades effektdata i åldersgruppen 0 till < 3 år på endast 13 patienter för latanoprost och ingen relevant effekt visades från de 4 patienterna som representerade åldersgruppen 0 till < 1 år i den kliniska pediatriska studien. Inga data finns tillgängliga för prematura spädbarn (under 36 veckors

gestationsålder).

IOP-sänkningarna bland försökspersonerna i PCG-undergruppen var likartade mellan latanoprostgruppen och timololgruppen. Undergruppen icke-PCG (t.ex. juvenil öppenvinkelglaukom, afakisk glaukom) visade liknande resultat som PCG-undergruppen.

Effekten på IOP sågs efter den första behandlingsveckan (se tabell) och bibehölls under hela studieperioden på 12 veckor, som hos vuxna.

Tabell: IOP-sänkning (mmHg) vid vecka 12 efter aktiv behandlingsgrupp och baslinjediagnos				
	Latanoprost N = 53		Timolol N = 54	
Genomsnittligt baslinjevärde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Vecka 12 Förändring från genomsnittligt baslinjevärde [†] (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
Genomsnittligt baslinjevärde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Vecka 12 Förändring från genomsnittligt baslinjevärde [†] (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.

[†]Justerad uppskattning baserad på en analys av kovariansmodell (ANCOVA).

Två icke-interventionella (NI) långsiktiga säkerhetsstudier efter godkännande (PASS) utformades för att beskriva incidensen av hyperpigmenteringsförändringar i ögat under totalt 10 års uppföljning genom att kombinera data som samlats in under studiens 3-åriga period och den förlängda 7-åriga uppföljningsstudien bland pediatrika patienter med glaukom eller förhöjt IOP. Totalt 115 patienter övergick från moderstudien och ingick i den fullständiga analysgruppen (FAS). Studieberättigade patienter (< 18 år) kategoriserades i 3 grupper: 76 patienter i latanoprostgruppen (kontinuerligt behandlade med latanoprost i ≥ 1 månad); 1 patient i gruppen för icke-latanoprostprostaglandinanaloger (PGA) (kontinuerligt behandlad med icke-latanoprost PGA i ≥ 1 månad); och 38 patienter i PGA oexponerad (inte behandlad kontinuerligt med PGA i ≥ 1 månad). Studieresultatet indikerade 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 hyperpigmenteringsfrekvensen för iris 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 mot 3,35, irishyperpigmentering 0,92 mot 0,42 och ögonfranshyperpigmentering 0,69 mot ingen.

Inga allvarliga biverkningar ansågs relaterade till studiebehandlingen. Majoriteten av de rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna (TEAE) var i organklassen ögonsjukdomar, vilka mestadels var lindriga och rapporterades oftare 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. Sammantaget är frekvensen av effektmått för säkerhet observerats i denna studie jämförbar med de biverkningsfrekvenser som rapporterats i tidigare pediatrika studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Latanoprost (mw 432,58) är en isopropylesterprodrug, som i sig är inaktiv men blir biologiskt aktiv efter hydrolys till syran av latanoprost.

Prodrogen absorberas väl genom hornhinnan och alla läkemedel som kommer in i kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom hornhinnan.

Biotillgängligheten för den sura formen av latanoprost är ca 45 % efter topikal administrering.

Distribution

Distributionsvolymen hos människor är 0,16 +0,02l/kg och clearance är 0,40 +0,04l/h/kg.

Studier på människa indikerar att den maximala koncentrationen i kammarvattnet uppnås cirka två timmar efter topikal administrering. Efter topikal applicering på apor distribueras latanoprost främst i det främre segmentet, bindhinnan och ögonlocken. Endast små mängder av läkemedlet når det bakre segmentet.

Biotransformation och eliminering

Det finns praktiskt taget ingen metabolism av syran av latanoprost i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa.

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

Pediatrik population

En öppen farmakokinetisk studie av plasmakoncentrationer av latanoprostsyra genomfördes på 22 vuxna och 25 pediatrika patienter (från födseln till < 18 års ålder) med okulär hypertoni och glaukom. Alla åldersgrupper behandlades med latanoprost 50 mikrogram/ml, en droppe dagligen i varje öga i minst 2 veckor. Den systemiska exponeringen för latanoprostsyra var ungefär 2 gånger högre hos 3- till < 12-åringar och 6 gånger högre hos barn < 3 år jämfört med vuxna, men en bred säkerhetsmarginal för systemiska biverkningar bibehölls (se avsnitt 4.9). Mediantiden för att nå maximal plasmakoncentration var 5 minuter efter dosering i alla åldersgrupper. Medianhalveringstiden för plasmaeliminering var kort (< 20 minuter), liknande för pediatrika och vuxna patienter, och resulterade inte i någon ackumulering av latanoprostsyra i den systemiska cirkulationen under steady state-förhållanden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära såväl som systemiska toxiciteten hos latanoprost har undersökts i flera djurarter. I allmänhet 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, som administreras intravenöst till icke bedövade apor har visat sig öka andningshastigheten, vilket troligen återspeglar bronksammandragning med kort varaktighet. I djurstudier har latanoprost inte visat sig ha sensibiliserande egenskaper.

I ögat har inga toxiska effekter upptäckts vid doser upp till 100 mikrogram/öga/dag hos kanin eller apa (klinisk dos är cirka 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apor har dock latanoprost visat sig inducera ökad pigmentering av iris.

Mekanismen för ökad pigmentering verkar vara stimulering av melaninproduktionen i melanocyter i

iris utan att några proliferativa förändringar observeras. Förändringen av irisfärgen kan vara permanent.

I studier av kronisk okulär toxicitet har administrering av latanoprost 6 mikrogram/öga/dag också visat sig inducera ökad palpebral fissur. Denna effekt är reversibel och uppträder vid doser över den kliniska dosnivån. Effekten har inte setts hos människor.

Latanoprost hittades negativt i omvända mutationstester i bakterier, genmutation i muslymfom och musmikronukleustest. Kromosomavvikelse observerades *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F_{2α}, ett naturligt förekommande prostaglandin, och indikerar att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på *in vitro/in vivo* oplanerad DNA-syntes hos råttor var negativa och indikerar att latanoprost inte har mutagen styrka. Karcinogenicitetsstudier på möss och råttor var negativa.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudien på råttor observerades ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Latanoprost inducerade dock embryofetala effekter hos kaniner 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 som kännetecknas av ökad incidens av sen resorption och abort och minskad fostervikt. Ingen teratogen potential har upptäckts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumdivätefosfatmonohydrat (E339i)
Vattenfritt dinatriumfosfat (E339ii)
Bensalkoniumkloridlösning
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Denna produkt kräver inga speciella förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga lågdensitetspolyeten (LDPE) endosbehållare med en vinge som vrids av. Varje endosbehållare innehåller 0,4 ml lösning.
Kartong innehållande 30, 60, 90 endosbehållare i tre aluminiumfoliepåsar.
Varje påse innehåller 10 endosbehållare.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorios Salvat S.A:
Gall 30-36 – 08950
Esplugues de Llobregat (Barcelona)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68075

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2026-05-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-19