

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vizilatan 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller ca 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 25 mg makrogolglycerolhydroxistearat 40, vilket motsvarar 0,75 mg per droppe (se avsnitt 4.4).

Varje ml lösning innehåller 6,79 mg fosfater, vilket motsvarar 0,1905 mg per droppe.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, ofärgad, vattenlösning, fri från synliga partiklar.

pH: 5,5-6,5

Osmolalitet: 260 mOsm/Kg $\pm$ 10 %

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av det intraokulära trycket (IOP) hos patienter med glaukom med öppen kammarvinkel samt vid okulär hypertension hos vuxna (inklusive äldre).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är en droppe dagligen i det sjuka ögat. Optimal effekt uppnås om Vizilatan administreras på kvällen.

Dosering av Vizilatan bör ej överstiga en droppe dagligen eftersom tätare doseringsintervall har visat sig ge sämre IOP-sänkande effekt.

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

Pediatrik population

Vizilatan ögondroppar, lösning kan användas av pediatrika patienter med samma dosering 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 rekommenderas att tårsäcken komprimeras vid den mediala ögonvrån (punktal ocklusion) under en minut för att minska eventuell systemisk absorption. Detta ska göras omedelbart efter administreringen av varje droppe.

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

Om mer än ett topikalt ögonläkemedel används ska läkemedlen administreras med minst 5 minuters mellanrum.

Anvisningar om administrering finns i avsnitt 6.6.

Vizilatan ögondroppar, lösning är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Vizilatan kan gradvis förändra ögonfärgen genom en ökning av det bruna pigmentet i iris. Innan behandling påbörjas ska patienterna informeras om möjligheten att ögonfärgen förändras permanent. Ensidig behandling av patienter kan resultera i heterokromi.

Denna förändring i ögonfärg har främst observerats hos patienter med melerad iris, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. I studier med latanoprost uppträder förändringen vanligtvis under de första 8 månaderna av behandlingen, sällan under andra eller tredje året, och har inte setts efter det fjärde behandlingsåret. Hastigheten för irispigmenteringen avtar med tiden och är stabil i fem år. Effekten av ökad pigmentering efter 5 år har inte utvärderats. I en öppen 5 årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). För en majoritet av fallen är färgförändringen av iris liten och har ofta inte observerats kliniskt. Incidensen hos patienter med melerade ögon varierade från 7 till 85 %, där gul-bruna ögon hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen färgförändring observerats, och hos patienter med homogent grå, gröna eller bruna ögon har färgförändring noterats endast i ett fåtal fall.

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 melanininnehåll i irisstromats melanocyter och inte på ett ökat antal melanocyter. Vanligtvis utbreder sig det bruna pigmentet runt pupillen koncentriskt mot periferin i påverkade ögon, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter avslutad behandling. Det har hittills inte haft samband med andra symtom eller patologiska förändringar i kliniska provningar.

Varken irisnevi och irisfräknar påverkas av behandlingen. Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren i övrigt har inte observerats i kliniska provningar. Baserat på 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visat sig ha några negativa kliniska följder, och behandlingen med latanoprost kan fortsätta om irispigmentering uppstår. Patienterna bör dock följas regelbundet, och om den kliniska situationen så kräver kan behandlingen med Vizilatan avbrytas.

Erfarenheten av latanoprost-behandling vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom vid pseudofaki samt pigmentglaukom är begränsad. Erfarenhet saknas vid behandling av Vizilatan vid

inflammatoriska och neovaskulära glaukom samt vid inflammatoriska okulära tillstånd. Vizilatan har ingen eller obetydlig effekt på pupillen, men det saknas erfarenhet från behandling av akuta attacker med slutna kammarvinkel. Till dess att ytterligare erfarenhet erhållits rekommenderas därför att behandling med Vizilatan vid dessa tillstånd sker först efter noggrant övervägande. Studiedata är begränsade vid användning av latanoprost under den peri-operativa perioden vid kataraktkirurgi. Vizilatan bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Vizilatan 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.

Makulaödem har rapporterats under behandling (se avsnitt 4.8) främst hos afakiska patienter, hos pseudofakiska patienter med skador på bakre linskapsel eller främre kammarlins, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (såsom diabetesretinopati och retinal venoklusion). Vizilatan bör användas med försiktighet hos afakiska patienter, hos pseudofakiska patienter med skador på bakre linskapsel eller främre kammarlins, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

Hos patienter med kända predisponerande riskfaktorer för irit/uveit ska Vizilatan användas med försiktighet.

Erfarenheten från patienter med astma är begränsad, men några fall av förvärrad astma och/eller dyspné har rapporterats efter marknadsföring. Astmatiska patienter bör därför behandlas med försiktighet tills tillräcklig erfarenhet föreligger (se även avsnitt 4.8).

Färgförändring av periorbital hud har observerats och har mest rapporterats hos patienter av japanskt ursprung. Denna missfärgning av huden är inte permanent och kan i några fall försvinna vid fortsatt behandling med latanoprost.

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

Pediatrik 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 primär kongenital glaukom (PCG) är fortfarande kirurgi (trabekulektomi/goniotomi) första linjens behandling.

Hjälpämnen

Vizilatan innehåller makrogolglycerolhydroxistearat 40, som kan orsaka hudreaktioner. Detta läkemedel innehåller 0,19 mg fosfater per droppe, vilket motsvarar 6,79 mg/ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända data om interaktioner tillgängligt.

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av latanoprost hos gravida kvinnor. Det har potentiellt farliga farmakologiska effekter avseende graviditetens förlopp, på fostret eller det nyfödda barnet. Därför ska Vizilatan inte användas under graviditet.

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk och Vizilatan bör därför inte användas av ammande kvinnor eller så bör amning avbrytas.

Fertilitet

Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter på män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vizilatan har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom andra ögonläkemedel kan instillation av ögondroppar tillfälligt ge upphov till dimsyn. Patienten ska inte framföra fordon eller använda maskiner förrän eventuell dimsyn har gått tillbaka.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade efter organsystem och frekvens. Följande konvention har använts för klassificering av frekvenser: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	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 $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data
Infektioner och infestationer				Herpetisk keratit*		Nasofaryngit; övre luftvägsinfektion
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk*, yrsel*			

Organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data
<i>Ögon</i>	Ökad irispigmentering; konjunktival hyperemi; ögonirritation (brännande känsla, grusighet, klåda, sveda och främmande kropps-känsla); förändring av ögonfransar och vellushår på ögonlocket (längre, tätare, pigmentering och antal ögonfransar)	Punktat keratit, mestadels utan symtom; blefarit; ögonsmärta; fotofobi; konjunktivit*	Ögonlocksödem; torra ögon; keratit*; dimsyn, makula-ödem, inklusive cystoid makula-ödem*; uveit*	Irit*; kornealödem*; korneaerosion; periorbitalt ödem; trichiasis*; distichiasis; iriscystor*; mörkare palpebralhud på ögonlocket*; okulär pemfigoid*	Fördjupning av Ögonlocksfall	Erytem i ögonlocket*; ögonlocksirritation*; skorpbildning på ögonlockskanten*; ökad tårproduktion*
<i>Hjärtat</i>			Angina; palpitationer*		Instabil angina	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Astma*; dyspné*	Förvärrad astma		
<i>Magtarmkanalen</i>			Illamående; kräkning			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Hudutslag	Pruritus; lokaliserad hudreaktion på ögonlocket		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Myalgi*, artralgi*			

Organsys tem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administr ering sstället</i>			Bröstsmärta *			

*Biverkningar identifierade efter godkännande för försäljning

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Pediatrisk population

I två kliniska korttidsstudier (≤ 12 veckor) med 93 (25 och 68) pediatriska patienter liknade säkerhetsprofilen den hos vuxna, och inga nya biverkningar identifierades. Säkerhetsprofilen för korttidsbehandling var också likvärdig för de olika pediatriska delpopulationerna (se avsnitt 5.1). Biverkningar som återfanns oftare hos barn jämfört med vuxna var nasofaryngit och pyrexia.

I en pediatrisk långtidsobservationsstudie med 115 patienter överensstämde säkerhetsprofilen med den som rapporterats i tidigare pediatriska 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
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom

Okulär irritation och konjunktival hyperemi är de enda okulära biverkningar som uppträtt vid överdosering av Vizilatan.

Behandling

Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska försökspersoner gav inga symptom, men infusion av 5,5-10 mikrogram/kg orsakade illamående, magsmärtor, yrsel, trötthet, värmekänsla, och svettningar.

Hos apor har latanoprost infunderats intravenöst i doser på upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

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

Om Vizilatan överdoserats ska behandlingen vara symptomatisk.

Vid accidentellt intag av Vizilatan kan följande information vara av värde: En flaska innehåller 125 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % metaboliseras vid första passagen genom levern.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen latanoprost är en prostaglandin $F_{2\alpha}$ analog. Latanoprost är en selektiv prostanoid FP receptoragonist som sänker det intraokulära trycket (IOP) genom att öka avflödet av kammarvatten. Sänkningen av ögontrycket hos människa börjar 3 till 4 timmar efter administrering och maximal effekt erhålls efter 8 till 12 timmar. Den trycksänkande effekten varar åtminstone 24 timmar.

Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga mekanismen utgörs av ökat uveoskleralt avflöde, även om viss ökning av faciliteten (dvs. minskning av utflödesmotståndet i trabekelverket) har rapporterats hos människa.

Farmakodynamisk effekt

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar som undersökt kombinationsanvändning utförts. Dessa inkluderar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). I korta studier (1 eller 2 veckor) påvisas en additiv effekt av latanoprost i kombination med adrenerga agonister (dipivefrin), orala kolsyraanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv effekt med kolinerga agonister (pilocarpin).

Kliniska prövningar har visat att latanoprost saknar effekt på kammarvattenproduktionen. Latanoprost påverkar inte blod-kammarvattenbarriären.

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

Kronisk behandling med latanoprost av apor som genomgått extrakapsulär linsextraktion påverkade inte de retinala kärlen vid fluoresceinangiografi.

Vid korttidsbehandling av pseudofaka patienter har latanoprost inte orsakat fluorescein läckage från retinala blodkärl.

Latanoprost i kliniska doser har inte visat sig ha någon signifikant farmakologisk effekt på det kardiovaskulära- eller respiratoriska systemet.

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 pediatrikt glaukom. Neonatala barn skulle ha en fosterlängd på minst 36 veckor. Patienterna fick latanoprost 50 mikrogram/ml en gång dagligen eller timolol 0,5 % (eller alternativt 0,25 % för barn under tre år) två gånger dagligen. Primär effektvariabel var medelvärde för sänkning av den intraokulära trycket (IOP) från baslinjen vid vecka 12. Medelvärde 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 medelvärde 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).

Tabell: IOP reduktion (mmHg) vid vecka 12 för gruppen med aktiv behandling och från baslinjen				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Baseline medelvärde (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Vecka 12 Förändring från Baseline Medelvärde†(SE)	-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 medelvärde (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Vecka 12 Förändring från Baseline Medelvärde†(SE)	-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 säkerhetseffektmått 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 själv är inaktiv, men som efter hydrolys till sin syraform är biologiskt aktiv.

Prodrogen absorberas väl av kornea och all aktiv substans som når kammarvattnet hydrolyseras under den korneala passagen.

Distribution

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.

Distributionsvolymen hos människa efter intravenös administrering av latanoprost 50 µg/ml ögondropsprodukt, konserverad med bensalkoniumklorid, är $0,16 \pm 0,02$ l/kg och $0,36$ l/kg efter okulär administrering.

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.

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 50 µg/ml, 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 Överdoser). 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 såväl som systemiska effekten 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 doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt, administrerade intravenöst till icke-anestetiserade apor har visat sig öka andningsfrekvensen, vilket troligen återspeglar bronkokonstriktion med kort varaktighet. I djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha sensibiliserande egenskaper.

Inga toxiska effekter har iakttagits i ögonen hos kanin och apa vid doser upp till 100 mikrogram/öga/dag (klinisk dos är ungefär 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apa har dock latanoprost orsakat ökad irispigmentering.

Mekanismen för den ökade pigmenteringen utgörs troligen av stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna i irisvävnaden. Inga proliferativa effekter har kunnat noteras. Färgförändringen av iris är sannolikt bestående.

I kroniska okulära toxicitetsstudier 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 dosen. Effekten har inte observerats hos människa.

Latanoprost visade negativt resultat i tester av omvänd mutation hos bakterier, genmutation i muslymfom och mikrokärntest hos mus. Kromosomavvikelser observerades *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F_{2α}, ett 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 råttor var negativa.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudien på råtta observerades ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Däremot inducerade latanoprost 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 embryoföetal toxicitet, kännetecknad av ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt.

Inga teratogena effekter har observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxistearat 40
Natriumklorid
Dinatriumedetat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Vattenfri dinatriumfosfat
Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Fällning uppkommer *in vitro* då ögondroppar innehållande tiomersal blandas med latanoprost. Om sådana läkemedel används, ska ögondropparna administreras med ett intervall av minst fem minuter.

6.3 Hållbarhet

2 år
4 veckor efter första öppnandet. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade flaskor: Förvaras vid högst 25 C.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

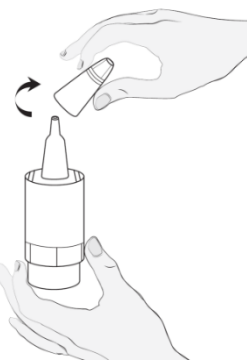
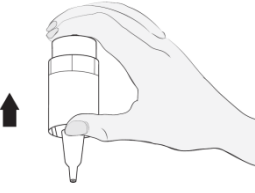
Vizilatan presenteras som en 2,5 ml klar, ofärgad, vattenlösning, motsvarande cirka 80 droppar lösning, i en kartong som innehåller en 5 ml vit flerdosbehållare (HDPE) med pump (PP, HDPE, LDPE) och orange tryckcylinder och lock (HDPE).

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 4 flaskor med 2,5 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning

 1a  1b	• Ta ut flaskan (bild 1a) ur kartongen och skriv datumet för öppnandet på kartongen och på flaskan i det avsedda utrymmet. • Ta medicinflaskan och använd vid behov en spegel. • Tvätta händerna. • Ta av locket (bild 1b).
 2	• Håll flaskan upp och ned med tummen på flaskans axel och de andra fingrarna på flaskans botten. Innan första användning, pumpa flaskan upprepande 15 gånger (bild 2). Ett eventuellt vitaktigt utseende av dropparna bör inte orsaka oro.
 3	• Luta ditt eller ditt barns huvud bakåt. Dra ned ögonlocket med ett rent finger tills det bildas en "ficka" mellan ögonlocket och ögat. Droppen kommer att hamna här (bild 3). • Placera flaskans spets nära ögat. Använd spegeln om det hjälper.
 4	• Rör inte ögat eller ögonlocket, omgivande områden eller andra ytor med flaskspetsen Det kan infektera dropparna. • Tryck försiktigt ned på flaskans botten för att släppa en droppe i taget (bild 4). • Om en droppe missar ögat, försök igen.

 5	• Efter att ha använt läkemedlet, tryck ett finger mot den inre ögonvrån, vid näsan, i 1 minut (bild 5). Detta hjälper till att förhindra att läkemedlet tränger in i resten av kroppen.
	• Om du använder droppar i båda ögonen, upprepa samma steg för det andra ögat. • Stäng locket ordentligt omedelbart efter användning. • Använd endast en flaska åt gången. Öppna inte locket förrän du behöver använda flaskan. • Du måste slänga flaskan 4 veckor efter att du först öppnat den för att förhindra infektioner och använda en ny flaska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67949

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2025-07-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-23