

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xalatan 50 mikrog/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder:

Latanoprost 50 mikrogram

En dråpe inneholder ca 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Xalatan øyedråper inneholder 0,20 mg benzalkoniumklorid i hver ml. Dette tilsvarer 0,02 % vekt/volum.

Xalatan øyedråper inneholder 7,70 mg natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339i), og 1,55 mg vannfritt dinatriumfosfat (E339ii) i hver ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning

Oppløsningen er en klar fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til nedsettelse av intraokulært trykk (IOP) ved glaukom med åpen kammervinkel og ved okulær hypertensjon.

Til nedsettelse av intraokulært trykk hos pediatriske pasienter med forhøyet intraokulært trykk og pediatrisk glaukom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt dose for voksne og eldre:

Anbefalt dosering til voksne og eldre er én dråpe i det angrepne øyet/øynene en gang daglig. Optimal trykksenkende effekt oppnås hvis Xalatan gis om kvelden.

Xalatandosen bør ikke overstige én dråpe daglig. Hyppigere dosering har vist seg å gi dårligere effekt.

Kontaktlinser skal fjernes før inndrypping av øyedråpene og kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Kombinasjonsterapi: Hvis Xalatan anvendes sammen med andre øyedråper bør preparatene gis med minst 5 minutters mellomrom.

Hvis man har glemt en dose bør man fortsette behandlingen med én dråpe dagen etter.

Pediatrisk populasjon:

Xalatan øyedråper kan brukes hos pediatriske pasienter med samme dosering som hos voksne (se pkt. 4.4). Ingen data er tilgjengelige for premature spedbarn (født før uke 36 i svangerskapet). Data for aldersgruppen < 1 år (4 pasienter) er begrenset (se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (latanoprost), benzalkoniumklorid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Endring i øyefarge

Xalatan kan gradvis forandre øyefargen gjennom en økning av det brune pigmentet i iris. Før behandlingen starter skal pasientene informeres om risikoen for permanent økt pigmentering. Behandling av personer med ensidig glaukom kan resultere i permanent forskjellig farge på regnbuehinnene (heterochromia iridis).

Denne endringen i øyefarge er sett spesielt hos pasienter med blandet øyefarge, dvs. blåbrun, grønnbrun, gråbrun eller gulbrun iris. I studier med latanoprost begynner endringen vanligvis innen de første 8 måneder av behandlingen, sjelden i løpet av det andre eller tredje året, og det er ikke sett etter det fjerde året med behandling. Progresjon av irispigmentering synker med tid og er stabilt innen fem år. Effekt av økt pigmentering etter mer enn fem år har ikke blitt undersøkt. I en fem års åpen sikkerhetsstudie for latanoprost utviklet 33 % irispigmentering (se pkt. 4.8). Funn fra gjentakende fotografering har vist økt irispigmentering hos 30 % av alle pasienter behandlet i fire år i kliniske studier. Fargeendringen er svak i de fleste tilfeller og ofte ikke observert klinisk. Insidensen av fargeendring hos pasienter med blandet øyefarge varierte fra 7 til 85 %, med høyest insidens ved gulbrun iris.

Hos pasienter med homogent blå øyne er ingen fargeendring sett, og hos pasienter med homogent grå, grønne eller brune øyne er endring i øyefarge kun registrert hos et fåtall.

Fargeendringen skyldes øket innhold av melanin i melanocytene i irisstroma, og ikke økning av antall melanocytter. Det brune pigmentet rundt pupillen brer seg vanligvis konsentrisk mot periferien, men hele iris eller deler av den kan bli mer brunfarget. Etter avsluttet behandling har det ikke forekommet ytterligere forandring. Den er ikke sett i sammenheng med andre symptomer eller patologiske forandringer i de kliniske studiene. Irisnaevi eller irisfregner påvirkes ikke av behandlingen.

Ansamling av pigment i trabekelverket, eller i fremre kammer for øvrig, er ikke observert i de kliniske studiene. Basert på 5 års klinisk erfaring har økt irispigmentering ikke vist å ha noe negativ klinisk sekvele og Xalatanbehandling kan opprettholdes selv om irispigmentering oppstår. Pasientene bør imidlertid følges opp regelmessig. Hvis den kliniske tilstanden forverres kan behandlingen avbrytes.

Glaukom

Der er begrenset erfaring med Xalatanbehandling ved kronisk trangvinklet glaukom, åpenvinklet glaukom hos pseudofake pasienter og ved pigmentglaukom.

Det er ingen erfaring med Xalatan ved inflammatoriske og neovaskulære glaukom eller inflammatoriske tilstander i øyet. Xalatan har ingen eller ubetydelig effekt på pupillen, men det finnes ingen erfaring fra behandling av akutt trangvinkelglaukom. Derfor anbefales det at Xalatan kun brukes etter grundig overveielse ved slike tilstander inntil man har mer erfaring.

Det er begrenset med kliniske data ved bruk av Xalatan under den perioperative perioden ved kataraktoperasjoner. Xalatan bør brukes med forsiktighet til disse pasientene.

Makulaødem

Det har vært rapportert om makulaødem (se pkt. 4.8) hovedsakelig hos afake pasienter, pseudofake pasienter med rift i bakre linsekapsel eller forkammerlinser og hos pasienter med kjent risiko for

cystoid makulaødem (som diabetes-retinopati og venøs okklusjon i retina). Xalatan bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Herpetisk keratitt

Xalatan bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt herpetisk keratitt. Xalatan bør unngås ved tilfeller av aktiv herpes simplex keratitt, samt hos pasienter som tidligere har hatt gjentatte tilfeller av herpetisk keratitt som er spesifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Xalatan kan brukes med forsiktighet til pasienter med kjente risikofaktorer som disponerer for iritis/uveitt.

Det foreligger kun begrenset erfaring fra behandling av pasienter med astma, men noen tilfeller av forverring av astma eller dyspné har blitt rapportert etter markedsføring. Astmatiske pasienter bør derfor behandles med forsiktighet inntil det foreligger mer erfaring, se også pkt. 4.8.

Endringer på øyelokk og øyevipper

Fargeendring i huden rundt øyet er observert, hovedsakelig hos japanere. Foreløpig erfaring viser at denne type fargeendringer ikke er permanent, og det har i noen tilfeller gått tilbake under videre behandling med Xalatan.

Xalatan kan gi forbigående keratitis punctata. Dette bør man være oppmerksom på hos spesielt utsatte pasienter, for eksempel de som har et "dry eye syndrom" (keratoconjunctivitis sicca).

Latanoprost kan gradvis endre øyevipper og vellushår i det behandlede øyet og omkringliggende områder. Dette inkluderer lengre hår, tykkere hår, pigmentering, antall vipper eller hår og øyevipper som vokser i feil retning. Endringer i øyevipper er reversible ved seponering av behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Effekt av Xalatan er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Konserveringsmiddel

Xalatan øyedråper inneholder benzalkoniumklorid, som ofte brukes som konserveringsmiddel i oftalmiske legemidler. Basert på et begrenset tilgjengelig datagrunnlag er det ingen forskjell i bivirkningsprofilen for barn sammenlignet med voksne for oftalmiske produkter som inneholder benzalkoniumklorid. Øyne hos barn viser en sterkere reaksjon på en gitt stimuli sammenlignet med øyne hos voksne. Irritasjon av øyet kan påvirke behandlingsforløpet hos barn.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake punktformet keratopati og/eller toksisk ulcerøs keratopatiøyeirritasjon, symptomer på tørre øyne, og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Xalatan øyedråper skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Kontaktlinser

Xalatan øyedråper kan misfarge myke kontaktlinser. Kontaktlinser kan absorbere benzalkoniumklorid og skal fjernes før inndrypping av Xalatan øyedråper, men kan settes inn igjen etter 15 minutter (se pkt. 4.2).

Øyedråper som inneholder konserveringsmidlet tiomersal gir utfelling ved samtidig bruk av Xalatan, og preparatene skal derfor gis med minst 5 minutters mellomrom.

Pediatrisk populasjon

Data vedrørende sikkerhet og effekt i aldersgruppen < 1 år (4 pasienter) er svært begrenset (se pkt. 5.1). Ingen data er tilgjengelige for premature spedbarn (født før uke 36 i svangerskapet).

Hos barn fra 0 til < 3 år som hovedsakelig har PCG (primary congenital glaucoma) er kirurgi (f.eks. trabekulektomi/goniotomi) fremdeles førstelinjebehandling.

Sikkerhet ved langtidsbruk hos barn er ikke fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Endelige legemiddelinteraksjonsdata er ikke tilgjengelig.

Det har vært rapportert om paradoksalt forhøyelse i intraokulært trykk etter at to prostaglandinanaloger er administrert i øyet samtidig. Bruk av to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater samtidig er derfor ikke anbefalt.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Latanoprost er ikke vist å ha noen effekt på fertilitet i dyrestudier, verken hos hanndyr eller hunndyr (se pkt. 5.3).

Graviditet

Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Klinisk erfaring fra behandling av gravide kvinner mangler. Etter høye doser er det påvist embryotiske effekter i kanin (økt insidens av aborter, sene resorpsjoner, samt redusert fostervekt). Det kan ikke utelukkes at latanoprost har uteruskontraherende egenskaper i menneske. Xalatan bør derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Risiko ved bruk under amming er ikke klarlagt. Klinisk erfaring foreligger ikke. Latanoprost passerer over i morsmelk i dyreforsøk. Xalatan bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Preparatet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bruk av øyedråper kan gi forbigående tåkesyn. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før eventuelt tåkesyn har gått tilbake.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofilen

Flertallet av alle bivirkninger er relatert til det okulære system. I en åpen fem års latanoprost sikkerhetsstudie utviklet 33 % irispigmentering (se pkt. 4.4). Andre okulære bivirkninger er som regel forbigående og oppstår når legemidlet administreres.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er kategorisert etter følgende hyppighet: svært vanlige ($>1/10$), vanlige ($>1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($>1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($>1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Herpetisk keratitt*
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet*; hodepine*	
Øyesykdommer	Irritasjon i øyet	Makulaødem	Korneaødem*; iritt ^y *;

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
	(brennende følelse, følelse av å ha rusk/sand på øyet, kløe, svie og følelse av fremmedlegeme på øyet); smerter i øyet; forandringer av øyevipper og vellushår (lengre, tykkere, mørkere og økt antall øyenvipper)* [#] ; konjunktival hyperemi; hyperpigmentering av iris; blefaritt; konjunktivitt*	inkludert cystoid makulaødem*; fotofobi*; øyelokkødem; keratitt*; uveitt [¥] *	Punktkeratitt*; korneaerosjon*; trichiasis*; uklart syn*; periorbitale endringer og endringer i øyelokket som resulterer i fordypning av øyelokkets fold*; mørkere hud på øyelokk*; lokale hudreaksjoner på øyelokk*; cyste på iris*; tørt øye; periorbitalt ødem; ekstra rad med øyevipper ved åpningen av Meibomske kjertler (distichiasis)
Hjertesykdommer		Ustabil angina; hjertebank*	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Astma*; dyspné*	Forverring av astma*
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme; brekninger	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi*; artralgi*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Brystsmerter*	

[#] Overveiende flertall i rapporter for japansk populasjon

[¥] De fleste rapporter fra pasienter med samtidige predisponerende faktorer

*ADR identifisert etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Xalatan kan forårsake økt brun pigmentering i iris, fortrinnsvis hos pasienter med melerte øyne, hvilket innebærer blåbrun, gråbrun, grønnbrun eller gulbrun iris. Dette skyldes øket mengde melanin i melanocytene i irisstroma. Hos noen pasienter kan endringen i irisfarge bli permanent, se også pkt. 4.4.

Makulaødem er registrert hos enkelte pasienter behandlet med Xalatan, hovedsakelig hos afake pasienter, pseudofake pasienter med rift i bakre linsekapsel eller forkammerlinser, eller hos pasienter med kjent risiko for cystoid makulaødem (som diabetes retinopati og venøs okklusjon i retina). En sammenheng mellom bruk av Xalatan og ikke-forklarlig makulaødem kan ikke utelukkes, se også pkt. 4.4.

Tilfeller av iritt/uveitt er rapportert. De fleste av disse pasientene var samtidig predisponert for å utvikle iritt/uveitt.

Tilfeller av astma, forverring av astma, akutte astmaanfall og dyspné er rapportert. Det er begrenset erfaring fra pasienter med astma, men i en studie på et lite antall steroidbehandlede og ikke-steroidbehandlede pasienter med moderat astma, kunne man ikke påvise at latanoprost har effekt på

lungefunksjonen. Det er ingen erfaring med pasienter med alvorlig eller ustabil astma, disse pasientene bør derfor behandles med forsiktighet inntil det foreligger mer erfaring.

Bivirkninger rapportert ved bruk av øyedråper som inneholder fosfatbuffer

Xalatan øyedråper inneholder fosfater. Det er rapportert tilfeller av forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat. Hos noen pasienter har dette forårsaket betydelige skader på hornhinnen.

Pediatrisk populasjon

I to korte kliniske studier (≤ 12 uker) med 93 (25 og 68) pediatriske pasienter var sikkerhetsprofilen tilsvarende som hos voksne og ingen nye bivirkninger ble identifisert. Korttids sikkerhetsprofil i de ulike pediatriske subgruppene var også tilsvarende (se pkt. 5.1).

Bivirkninger som ble sett hyppigere hos barn enn hos voksne er nasofaryngitt og pyreksi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Ved overdose med latanoprost bør behandlingen være symptomatisk.

Bortsett fra okulær irritasjon og konjunktival hyperemi er ingen andre okulære bivirkninger kjent ved overdosering av Xalatan.

Om noen ved et uhell skulle svelge Xalatan, kan følgende informasjon være til nytte:

En flaske inneholder 125 mikrogram latanoprost. Mer enn 90 % blir metabolisert i løpet av første passasje gjennom leveren. Intravenøs infusjon av 3 mikrogram/kg til friske frivillige forsøkspersoner ga ingen symptomer, men infusjon av 5,5-10 mikrogram/kg forårsaket kvalme, magesmerter, svimmelhet, tretthet, hetetokter og svetting.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ATC-kode: S01E E01

Den aktive substansen latanoprost, en prostaglandin- $F_{2\alpha}$ analog, er en selektiv prostanoid FP-reseptoragonist som reduserer IOP ved å øke avløpet av kammervann.

Senking av det intraokulære trykket hos menneske begynner 3 til 4 timer etter administrering, og maksimal effekt oppnås etter 8 til 12 timer. Trykkreduksjon opprettholdes i minst 24 timer.

Virkningsmekanisme

Studier på dyr og mennesker indikerer at hovedmekanismen er økt uveoskleral drenering, selv om en viss økning av fasiliteten (dvs minsket dreneringsmotstand i trabekelverket) er rapportert hos mennesker.

Pivotal studier har vist at Xalatan er effektiv som monoterapi. I tillegg er kliniske studier utført for å undersøke kombinasjonsbehandling. Disse inkluderer studier som viser at latanoprost er effektiv i kombinasjon med beta-adrenerge antagonist (timolol). Korttidsstudier (1-2 uker) tyder på at effekten av latanoprost er additiv i kombinasjon med adrenerge agonister (dipivefrin), perorale karboanhydrasehemmere (acetazolamid) og til sist muligens additiv til kolinerge agonister (pilocarpin). (Dokumentasjonen er sparsom for denne siste kombinasjonen).

Kliniske forsøk har vist at latanoprost ikke har effekt på produksjonen av kammervann.

Latanoprost har heller ikke effekt på blod-kammervannbarrieren.

Latanoprost har ingen eller ubetydelig effekt på intraokulær blodsirkulasjon gitt i klinisk dose og undersøkt i ape. Mild til moderat konjunktival eller episklær hyperemi kan forekomme ved topikal behandling.

Farmakodynamiske effekter

Kronisk latanoprostbehandling på aper som hadde gjennomgått ekstrakapsulær linseekstraksjon påvirket ikke blodkarene i retina ved undersøkelse med fluoresceinangiografi.

Ved korttidsbehandling av pseudofake pasienter har latanoprost ikke gitt fluoresceinlekkasje i retinale blodkar.

Pediatrik populasjon

Effekten av Xalatan hos pediatriske pasienter ≤ 18 år ble vist i en 12-ukers dobbeltblindet klinisk studie hvor latanoprost ble sammenlignet med timolol i 107 pasienter som var diagnostisert med okulær hypertensjon og pediatrik glaukom. Spedbarn måtte være født etter uke 36 i svangerskapet. Pasientene fikk enten latanoprost 0,005 % én gang daglig eller timolol 0,5 % (eller alternativt 0,25 % for pasienter yngre enn 3 år) to ganger daglig. Primært effekt-endeppunkt var gjennomsnittlig reduksjon i IOP fra baseline ved uke 12 i studien. Gjennomsnittlig IOP-reduksjon i latanoprost-og timololgruppene var lik. I alle aldersgruppene som ble studert (0 til <3 år, 3 til <12 år, 12 til 18 år) var gjennomsnittlig IOP-reduksjon i latanoprostgruppen liknende som den i timololgruppen ved uke 12. Effektdata for aldersgruppen 0 til <3 år er basert på kun 13 pasienter for latanoprost, og ingen relevant effekt ble vist hos de fire pasientene som representerte aldersgruppen 0 - <1 år i den kliniske studien på barn. Ingen data er tilgjengelige for premature spedbarn (født før uke 36 i svangerskapet).

IOP-reduksjon blant pasienter i subgruppen med primær medfødt/infantilt glaukom (PCG subgruppen) var tilsvarende mellom latanoprostgruppen og timololgruppen. Non-PCG subgruppen (f.eks. juvenilt glaukom med åpen kammervinkel, afakisk glaukom) viste liknende resultater som PCG subgruppen.

Effekten på IOP ble sett etter første behandlingsuke og ble opprettholdt gjennom studieperioden på 12 uker, som hos voksne (se tabell 1).

Tabell 1: IOP reduksjon (mmHg) ved uke 12 etter aktiv behandlingsgruppe og baseline diagnose				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Baseline gj.snitt (SE)	27.3 (0.75)		27.8 (0.84)	
Uke 12 endring fra baseline gj.snitt [†] (SE)	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
<i>p</i> -verdi vs. timolol	0.2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Baseline gj.snitt (SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Uke 12 endring fra baseline gj.snitt [†] (SE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
<i>p</i> -verdi vs. timolol	0.6957	0.1317		

SE: standardfeil (standard error).

[†] Justert estimat basert på analyse av kovarians (ANCOVA) modell.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon/distribusjon

Latanoprost (MW 432.58) er et isopropylester-prodrug som i seg selv er inaktiv, men som etter hydrolyse til sin syreform blir biologisk aktiv.

Latanoprost absorberes godt gjennom cornea. Biotilgjengeligheten av syreformen av latanoprost er ca. 45 % etter topikal administrering. Distribusjonsvolum hos menneske er $0,16 \pm 0,02$ l/kg og clearance

er $0,40 \pm 0,04$ l/time/kg. Alt legemiddel som når kammervannet er blitt hydrolysert i passasjen gjennom cornea.

Humanstudier indikerer at maksimal konsentrasjon i kammervannet nås etter ca. 2 timer. Etter lokal applikasjon hos aper ble latanoprost distribuert hovedsakelig til fremre segment, konjunktiva og øyelokk. Kun små mengder nådde bakre segment.

Eliminasjon

Det er praktisk talt ingen nedbrytning av syreformen av latanoprost i øyet. Nedbrytningen foregår hovedsakelig i leveren. Halveringstiden i plasma er 17 minutter hos mennesket. Hovedmetabolittene, 1,2-dinor og 1,2,3,4 –tetranor metabolittene, utøver ingen eller bare svak biologisk aktivitet og utskilles hovedsakelig gjennom urin.

Pediatrisk populasjon

En åpen farmakokinetisk studie hvor man undersøkte plasmakonsentrasjonen av syreformen av latanoprost ble utført på 22 voksne og 25 pediatriske pasienter (fra nyfødte til < 18 år) med okulær hypertensjon og glaukom. Alle aldersgrupper ble behandlet med latanoprost 0,005 %, én dråpe daglig i hvert øye i minimum to uker.

Systemisk eksponering for syreformen av latanoprost var ca. to ganger høyere hos 3 til < 12 år gamle pasienter og seks ganger høyere hos barn < 3 år sammenlignet med voksne, men en bred sikkerhetsmargin for systemiske bivirkninger ble opprettholdt (se pkt. 4.9). Median tid for å nå maksimal plasmakonsentrasjon var 5 minutter etter dosering for alle aldersgrupper. Median plasma halveringstid var kort (< 20 minutter), lignende for pediatriske og voksne pasienter, og resulterte ikke i akkumulering av syreformen av latanoprost i systemisk sirkulasjon ved steady-state.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Okulær og systemisk toksisitet av latanoprost er undersøkt i flere dyrearter. Latanoprost tolereres generelt godt med en sikkerhetsmargin på minst 1000 ganger mellom klinisk okulær dose og systemisk toksisitet.

Høye intravenøse doser latanoprost, ca. 100 ganger klinisk dose/kg kroppsvekt, har vist seg å øke respirasjonsfrekvensen hos våkne aper, trolig pga. kortvarig bronkokonstriksjon. Funnet bør tas i betraktning ved behandling av pasienter med astma.

Det er ikke sett overømfintlighetsutvikling i dyrestudier.

Ingen toksiske effekter er observert i øye ved doser på opp til 100 mikrogram/øye/dag hos kanin eller ape. (Klinisk dose er ca. 1.5 mikrogram/øye/dag).

Hos aper har latanoprost gitt øket pigmentering av iris. Mekanismen for den økede pigmenteringen ser ut til å være stimulering av melaninproduksjon i melanocytene i iris. Ingen proliferative effekter er observert. Endringen i irisfargen er sannsynligvis permanent, se også pkt. 4.4.

I okulære langtids toksisitetsstudier, der 6 mikrogram/øye/dag latanoprost ble administrert, ble økt tendens til rifter i øyelokk (palpebral fissur) sett. Denne effekten er reversibel, og forekommer ved doser over klinisk dosenivå. Denne effekten er ikke sett hos mennesker.

Latanoprost ble funnet negativ i reversmutasjons-test i bakterier, genmutasjonstest i muselymfomer og musemikronukleustest. Kromosomendringer ble sett *in vitro* med humane lymfocytter. Tilsvarende effekt ble sett med prostaglandin $F_{2\alpha}$, et naturlig forekommende prostaglandin, og indikerer at dette er en klasseeffekt.

Ytterligere mutagenisitetsstudier på *in vitro/in vivo* ureglementære DNA-synteser i rotte var negative og indikerer at latanoprost ikke har mutagent potensiale. Karsinogenitetsstudier i mus og rotte var negative.

Latanoprost har ikke vist seg å ha noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet i dyrestudier. Ved intravenøs injeksjon i rotte av høye doser har latanoprost vist seg å ha uterus-kontraherende effekt.

Ved intravenøs injeksjon i rotte ble det ikke registrert embryotoksisitet ved doser (5,50 og 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Latanoprost var imidlertid embryotisk i kanin etter tilførsel av doser på 5 mikrogram/kg/dag og over. Det ble påvist redusert fostervekt, samt økt insidens av aborter og sene resorpsjoner. Ingen misdannelse er observert i teratogentester på rotte og kanin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid 0,2 mg (konserveringsmiddel)
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (E339i)
Dinatriumfosfat, vannfritt (E339ii)
Vann til injeksjonsvæsker ad 1 ml

6.2 Uforlikeligheter

Utfellinger vil oppstå *in vitro* hvis øyedråper som inneholder tiomersal blir blandet med Xalatan. Dersom tiomersalholdige øyedråper må brukes samtidig med Xalatan, skal øyedråpene administreres med et intervall på minst fem minutter.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 2 år

Åpnet flaske: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 25°C og brukes innen 4 uker etter at flasken er åpnet første gang.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Øyedråpeflaske (5 ml) av polyetylen med hvit skrukork med gjennomsiktig ytre plasthette som forsegling ("Blow-Fill-Seal (BFS)").

Hver øyedråpeflaske inneholder 2,5 ml øyedråpeoppløsning, som tilsvarer ca. 80 dråper.

Pakningsstørrelser: 1 × 2,5 ml
3 × 2,5 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Capelle aan den IJssel
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

95-2153

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juli 1997

Dato for siste fornyelse: 09. juli 2007

10. OPPDATERINGSDATO

31.03.2022