

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Latanoprost "Stada", øjendråber, opløsning, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

26833

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Latanoprost "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml øjendråber, opløsning indeholder 50 mikrogram latanoprost.

En dråbe indeholder ca. 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E339) 8,3 mg/ml.

Dinatriumphosphatdodecahydrat (E339) 4,8 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder 6,3 mg/ml phosphat hvilket svarer til ca. 0,24 mg/dråbe.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

Opløsningen er en klar eller lysegul væske.

pH: 5,5-6,5

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk hos patienter med åbenvinklet glaukom og okulær hypertension.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne (inklusive ældre):*

Anbefalet behandling er 1 dråbe i det/de angrebne øje/øjne én gang daglig. Optimal virkning opnås, hvis latanoprost administreres om aftenen.

Latanoprost bør kun doseres én gang daglig, da det er vist, at hyppigere administration mindsker den intraokulære trykreducerende virkning.

Hvis en dosis springes over, bør behandlingen fortsættes med næste dosis som normalt.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen tilgængelige data for dette lægemiddel

Administrationsmetode

Okulær anvendelse.

Ligesom med andre øjendråber anbefales det at sammenpresse tåresækken ved den mediale øjenkrog (punktlig okklusion) i et minut for at mindske muligheden for systemisk absorption. Dette bør gøres umiddelbart efter inddrypningen af hver øjendråbe.

Kontaktlinser bør fjernes inden der dryppes med øjendråberne og kan genindsættes 15 minutter efter drypning.

Såfremt der anvendes mere end et optikalt øjenmiddel, bør lægemidlerne admini­streres med mindst 5 minutters mellemrum.

En enkeltdosisbeholder indeholder nok øjendråbe-opløsning til at begge øjne kan dryppes.

Kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel er en steril opløsning, der ikke indeholder et konserveringsmiddel. Opløsningen skal anvendes og dryppes i det eller de berørte øjne straks efter åbning af enkeltdosisbeholderen, da der ikke kan opretholdes sterilitet af enkeltdosisbeholderen efter åbning. Eventuelle overskydende opløsning skal kasseres straks efter administration.

*Patienterne skal instrueres i:*

* at undgå kontakt mellem dråbespidsen og øjet eller øjenlågene,
* at bruge øjendråbeopløsningen straks efter første åbning af enkeltdosisbeholderen og at kassere enkeltdosis efter brug.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for latanoprost eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Latanoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge mængden af brunt pigment i iris. Før behandling indledes, bør patienten oplyses om muligheden for permanent ændring af øjenfarven. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromi.

Ændringen i øjenfarven er overvejende set hos patienter med blandet farvning af iris, fx. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun. I studier med latanoprost ses ændringen sædvanligvis i de første 8 måneder af behandlingen, sjældent ved behandling igennem to og tre år og er ikke set efter fjerde års behandling. Hastigheden hvormed irispigmenteringen sker aftager med tiden og er stabil i fem år. Effekten på øget irispigmentering er ikke evalueret efter mere end fem års behandling. I et åbent 5-års sikkerhedsstudie med latanoprost udviklede 33 % af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.8) Farveændringen af iris er i størstedelen af tilfældene svag, og ofte kan den ikke ses klinisk. Hyppigheden hos patienter med blandet farvning af iris ligger mellem 7 % og 85 % med den største hyppighed ved gul-brun iris. Hos patienter med homogene blå øjne er der ikke set ændringer, og hos patienter med homogene grå, grønne eller brune øjne er ændringen kun sjældent set.

Farveændringen skyldes øget melaninindhold i stroma melanocytterne i iris, og ikke en stigning i antallet af melanocytter. Den brune pigmentering breder sig typisk koncentrisk omkring pupillen mod periferien af det behandlede øje, men hele iris eller dele af denne kan blive mere brunlig. Der er ikke iagttaget yderligere stigning af brunt pigment i iris efter seponering af behandlingen. I de kliniske afprøvninger har den indtil nu ikke været forbundet med symptomer eller patologiske ændringer.

Hverken naevi eller pletter på iris er blevet påvirket af behandling. Akkumulation af pigment i trabekelværket eller andetsteds i forkammeret er ikke iagttaget i kliniske afprøvninger.

Øget irispigmentering har efter 5 års klinisk erfaring ikke vist sig at have negative kliniske følger, og latanoprost-behandling kan fortsætte selv om der opstår irispigmentering. Patienterne bør dog undersøges regelmæssigt, og hvis den kliniske situation berettiger det, kan latanoprost-behandlingen seponeres.

Der er begrænset klinisk erfaring med latanoprost ved kronisk lukketvinkel glaukom, åbenvinkel glaukom hos pseudophakiske patienter og ved pigmentglaukom. Der er ingen erfaring med latanoprost ved inflammatorisk og neovaskulært glaukom, inflammatoriske øjenlidelser og medfødt glaukom. Latanoprost har ingen eller kun ringe virkning på pupillen, men der er ingen erfaring ved akutte anfald af lukket vinkel glaukom. Det anbefales derfor, at latanoprost bruges med forsigtighed ved disse tilstande, indtil mere erfaring er opnået.

Der er begrænsede forsøgsdata ved brug af latanoprost i den peri-operative periode ved katarakt kirurgi. Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til patienter med herpetisk keratitis i anamnesen og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex keratitis. Latanoprost bør desuden undgås til patienter med tidligere tilbagevendende herpetisk keratitis specifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Der er rapporteret makulaødem (se pkt. 4.8) især hos aphakiske patienter, pseudophakiske patienter med iturevet bageste linsekapsel eller med forkammerlinser, samt til patienter med erkendt risiko for cystoidt makulaødem (så som diabetes retinopati og retinalvene okklusion). Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til aphakiske patienter, til pseudophakiske patienter med iturevet linsekapsel eller forkammerlinse, samt til patienter med erkendt risiko for cystoidt makulaødem.

Hos patienter med kendte risikofaktorer, der disponerer for iritis/uveitis kan latanoprost anvendes med forsigtighed.

Der er begrænset erfaring med patienter med astma, men der er efter markedsføring rapporteret tilfælde af forværring af astma og/eller dyspnø. Astmapatienter bør derfor behandles med forsigtighed indtil der er opnået tilstrækkelig erfaring, se også pkt. 4.8.

Der er set periorbital misfarvning af huden, hvor hovedparten af tilfældene stammer fra japanske patienter. Den hidtidige erfaring viser, at periorbital misfarvning af huden ikke er permanent og i nogle tilfælde har været reversibel ved fortsat behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvis ændre øjenvipper og vellushår ved det behandlede øje og dets omgivelser. Disse ændringer omfatter blandt andet øget længde, tykkelse og pigmentering, øget antal øjenvipper eller hår og øjenvipper, som vokser i forkert retning. Ændringer i øjenvipper forsvinder efter ophør af behandling.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Definitive data vedrørende lægemiddelinteraktion er ikke tilgængelige.

Der er rapporteret paradoksale stigninger i det intraokulære tryk efter samtidig oftalmisk brug af to prostaglandinanaloger. Det anbefales derfor ikke at bruge to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater samtidigt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved brug af dette lægemiddel under graviditet er ikke fastslået. Det har potentielt skadelige farmakologiske virkninger med hensyn til graviditetsforløb, det ufødte eller det nyfødte barn. Latanoprost bør derfor ikke anvendes under graviditet.

Amning

Latanoprost og dets metabolitter kan passere over i modermælken og dette lægemiddel bør derfor ikke anvendes af ammende kvinder. Alternativt bør amningen ophøre.

Fertilitet

Latanoprost har ikke vist sig at have nogen effekt på mandlig eller kvindelig fertilitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Latanoprost påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Som ved andre øjenpræparater kan inddrypning af øjendråber forårsage forbigående sløring af synet. Patienten bør ikke færdes i trafikken eller betjene maskiner før synet atter er normalt.

**4.8 Bivirkninger**

Størstedelen af latanoprosts bivirkninger er relateret til øjnene. I et åbent 5-års sikkerhedsforsøg med latanoprost udviklede 33 % af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.4).

Øvrige øjenbivirkninger var generelt forbigående og forekom i forbindelse med drypning.

Bivirkningerne er anført efter frekvens: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 og <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100), sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke måles ud fra tilgængelige data).

| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig****≥ 1/10** | **Almindelig****≥ 1/100****til < 1/10** | **Ikke almindelig****≥ 1/1.000 til** **< 1/100** | **Sjælden****≥ 1/10.000 til****<1/1.000** | **Meget sjælden <1/10.000** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Herpetisk keratitis\* |  |
| Nervesystemet  |  |  | Hovedpine\*, svimmelhed |  |  |
| Øjne  | Irishyper­pigmentering, mild til moderat konjunctival hyperæmi, øjenirritation (brændende fornemmelse, kløe, stikken og ”fremmed­legemefor­nemmelse”), ændring af øjenvipper og vellushår på øjenlågene (øget længde, tykkelse, pigmentering og antal af øjenvipper)  | Punktat­keratitis, for det meste uden symptomer, blepharitis, øjensmerter, fotofobi, konjunktivitis\*. | Øjenlågsødem, tørre øjne, keratitis\*, sløret syn, maculaødem, herunder cystoidt maculaødem\*, uveitis\* | Iritis\* ødem i cornea\*, erosion i cornea, periorbitalt ødem, trichiasis\*, distichiasis, iriscyste\*, lokale hudreaktioner på øjenlågene, mørkfarvning af øjenlågs­huden, okular konjunktiva pseudo­pemphigoid\* | Periorbi­tale og øjenlågs­foran­dringer, der medfører mere udtalt øjenlågs­sulcus. |
| Hjerte |  |  | Angina, palpitationer\*. |  | Ustabil angina. |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Astma\*,dyspnø\*. | Forværring af astma. |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | Kvalme\*Opkastning\* |  |  |
| Hud og subkutane væv  |  |  | Udslæt. | Pruritus. |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Myalgi\*, arthralgi\*. |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet  |  |  | Brystsmerter\* |  |  |

**\*** Bivirkning set efter markedsføring

Der er meget sjældent beskrevet tilfælde af corneal calcification i association med anvendelse af phosphatindeholdende øjendråber hos nogle patienter med signifikant skadede cornea.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Bortset fra okulær irritation og konjunktival hyperæmi kendes ingen andre okulære bivirkninger ved overdosering af latanoprost.

Behandling

Hvis latanoprost indtages ved et uheld, kan følgende information være nyttig: en enkeltdosisbeholder indeholder 10 mikrogram latanoprost. Mere end 90 % metaboliseres ved first pass metabolisme i leveren. Intravenøs infusion af 3 mikrogram/kg til raske frivillige gav en gennemsnitlig plasmakoncentration på 200 gange højere end under klinisk behandling, og gav ingen symptomer, men en dosis på 5,5-10 mikrogram/kg forårsagede kvalme, mavesmerter, svimmelhed, træthed, hedeture og svedtendens. Latanoprost er blevet infunderet intravenøst i aber i doser op til 500 mikrogram/kg uden større virkning på det kardiovaskulære system.

Intravenøs administration af latanoprost til aber har været forbundet med forbigående bronkokonstriktion. Bronkokonstriktion blev imidlertid ikke induceret af latanoprost hos patienter med moderat bronkial astma, når det er blevet givet lokalt på øjnene i doser 7 gange den kliniske dosis af latanoprost.

Skulle der ske overdosering af dette lægemiddel, bør behandlingen være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation:ophthalmological. Antiglaukome præparater og miotisk, prostaglandinanaloger, ATC-kode: S01EE01

Det aktive lægemiddelstof, latanoprost, en prostagladin F2α analog, er en selektiv prostanoid FP-receptor agonist, som reducerer det intraokulære tryk ved at øge kammervandsafløbet.

Reduktion af det intraokulære tryk hos mennesker indsætter ca. 3-4 timer efter administration og maksimal virkning nås efter 8-12 timer. Trykreduktion opretholdes i mindst 24 timer.

Studier på dyr og mennesker tyder på, at hovedvirkningsmekanismen er øget uveoscleralt afløb, selvom en vis reduktion i afløbsmodstand er blevet rapporteret hos mennesker.

Pivotale studier har vist, at latanoprost er effektiv som monoterapi. Der er endvidere udført kliniske forsøg med kombinationsbehandling. Disse omfatter forsøg som viser, at latanoprost er effektiv i kombination med beta-adrenerge antagonister (timolol). Korttidsstudier (1 eller 2 uger) tyder på, at latanoprosts virkning er additiv ved kombination med adrenerge agonister (dipivalyl epinephrin), orale carboan­hydrase hæmmere (acetazolamid) og i hvert fald delvis additiv med cholinerge agonister (pilocarpin).

Kliniske afprøvninger har vist, at latanoprost ikke har signifikant virkning på produktionen af kammervand. Latanoprost har ikke vist sig at have nogen virkning på blod-kammervands-barrieren.

Latanoprost har ingen eller kun ubetydelig virkning på den intraokulære blod­cirkulation, når det anvendes i kliniske doser på aber. Mild til moderat konjunktival eller episcleral hyperæmi kan imidlertid opstå under topikal behandling.

Kronisk latanoprost-behandling af abeøjne, der har gennemgået ekstrakapsulær linse ekstraktion, påvirkede ikke blodkarrene i retina. Dette blev påvist ved fluorescein angiografi.

Latanoprost har ikke induceret fluorescein lækage i det bageste kammer i pseudopha­kiske humane øjne efter korttidsbehandling.

Latanoprost i kliniske doser har ikke nogen signifikant farmakologisk virkning på det kardiovaskulære system eller respirationssystemet.

*Kliniske virkning og sikkerhed*

Latanoprost blev evalueret i et non-inferiority, randomiseret, investigator-maskeret studie, med to-parallel gruppe, fase III kliniske forsøg for at evaluere virkningen og sikkerheden af en konserveringsmiddelfri formulering af latanoprost versus et konserveret referencelægemiddel hos 130 patienter med primær åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension (OHT). Den primære effektvariabel var ændringen i intraokulært tryk (IOP) efter 12 ugers behandling.

Reduktionen i IOP (-7,67 ± 2,104 mmHg) af latanoprost svarede til referenceproduktet (7,77 ± 2,500). 97,5 % KI af forskellen mellem behandlingsgrupperne i den gennemsnitlige daglige IOP-ændring fra baseline til uge 12 [-0,846, +∞) krydsede ikke non-inferioritetsmarginen, sat til -1,5 mmHg.

Latanoprost og referenceproduktet blev vurderet for konjunktival hyperæmi, øjenkomfortniveau, synsstyrke og spaltelampeundersøgelse. Begge produkter var veltolererede og sikre, bevist ved den lave forekomst af bivirkninger og ingen alvorlige bivirkninger blev observeret.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Latanoprost (Mw 432,58) er et isopropyl ester prodrug som per se er inaktivt, men som efter hydrolyse til latanoprost-syren bliver biologisk aktiv.

Prodrug'et absorberes godt gennem cornea, og alt stof, der passerer over i kammer­vandet, hydrolyseres ved passagen gennem cornea.

Fordeling

Studier på mennesker tyder på, at maksimal koncentration i kammervandet nås ca. 2 timer efter topikal administration. Efter topikal applikation hos aber fordeles latanoprost primært i forreste kammer, bindehinder og øjenlåg. Kun ubetydelige mængder af stoffer når bageste kammer.

Biotransformation

Der sker praktisk taget ingen metabolisme af latanoprost-syren i øjet. Hoved­metabolismen finder sted i leveren. Plasmahalveringstiden er 17 minutter hos mennesker. Hovedmetabolitterne, 1,2-dinor og 1,2,3,4 tetranor metabolitterne udviser ingen eller kun svag biologisk aktivitet i dyrestudier og udskilles primært i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Latanoprosts okulære såvel som systemiske toksicitet er undersøgt i adskillige dyrestudier. Generelt tåles latanoprost godt med en sikkerhedsmargin mellem klinisk okulær dosis og systemisk toksicitet på mindst 1000 gange. Høje latanoprost-doser, ca. 100 gange klinisk dosis/kg legemsvægt indgivet intravenøst til ikke bedøvede aber øger respirationsfrekvensen, sandsynligvis pga. kortvarig bronkokonstriktion. Latanoprost har ikke vist sig at have allergene egenskaber i dyrestudier.

Der er ikke blevet påvist toksiske virkninger i øjet ved doser op til 100 mikrogram­/øje/dag hos kaniner eller aber (klinisk dosis er ca. 1,5 mikrogram/øje/dag). Latanoprost forårsager imidlertid øget pigmentering af iris hos aber.

Mekanismen for øget pigmentering er tilsyneladende stimulation af melaninproduktio­nen i melanocytterne i iris, uden at der er iagttaget nogen proliferative ændringer. Farveændringen af iris kan være permanent.

Kroniske okulære toksisitetsstudier viser, at administration af latanoprost 6 µg/øje/dag forårsager øget palpebral fissur. Denne virkning er reversibel og opstår ved doser over klinisk niveau. Denne effekt er ikke set hos mennesker.

Latanoprost blev fundet negativ i revers mutagentests på bakterier, genmutation i muse-lymfomer og muse-micronucleus test. Kromosomændringer er iagttaget *in vitro* med humane lymfocytter. Lignende virkninger er iagttaget med prostagladin F2α, et naturligt forekommende prostaglandin, tyder på at dette er en klasseeffekt.

Yderligere mutagenicitetsstudier in vitro/in vivo på ikke planlagt DNA syntese i rotter var negative og tyder på, at latanoprost ikke har mutagent potentiale. Carcinogenicitetsstudier på mus og rotter var negative.

Latanoprost har ikke nogen virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet i dyrestudi­er. I embryotoksicitetsstudier på rotter blev der ikke iagttaget nogen embryotoksici­tet ved intravenøse doser (5, 50 og 250 µg/kg/dag). Latanoprost forårsagede imidlertid embryoletal virkning hos kaniner ved doser på 5 µg/kg/dag og derover.

Dosen på 5 µg/kg/dag (ca. 100 gange klinisk dosis) forårsagede signifikant embryoføtal toksicitet karakteriseret ved øget hyppighed af sen resorption og abort samt nedsat fostervægt.

Intet teratogent potentiale er blevet påvist.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Carmellosenatrium (E466)

D-mannitol (E421)

Tyoxapol

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat (E339)

Dinatriumphosphatdodeca-hydrat (E339)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud af folieposen: Anvend enkeltdosisbeholderne inden for 20 dage.

Efter anbrud af enkeltdosisbeholderen: Anvend straks og kasser enkeltdosisbeholderen efter brug.

Opbevar de resterende enkeltdosisbeholdere i folieposen for at beskytte mod lys.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevar de åbne folieposer i den ydre karton æske for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

LDPE enkeltdosisbeholdere. Enkeltdosisbeholderne er pakket i OPET/PE/Alu/PE folieposer med 10 enkeldosisbeholdere (to strips med 5 enkeltdosisbeholdere), hver enkeltdosisbeholder indeholder 0,2 ml opløsning.

Pakningsstørrelse: 30 enkeltdosisbeholdere (3 folieposer × 10 enkeltdosisbeholdere)

90 enkeltdosisbeholdere (9 folieposer × 10 enkeltdosisbeholdere).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70915

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. oktober 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-