

10. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tanafra, øjendråber, opløsning**

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

30767

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tanafra

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram latanoprost.

Én dråbe opløsning indeholder ca. 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 25 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40 (se pkt. 4.4).

Hver ml opløsning indeholder 6,35 mg phosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs, vandig opløsning uden synlige partikler.

pH: 5,5-6,5

Osmolalitet: 260 mOsm/kg ± 10 %

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk hos pædiatriske patienter med forhøjet intraokulært tryk og pædiatrisk glaukom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne (inklusive ældre)*

Den anbefalede behandling er 1 øjendråbe i det/de angrebne øje/øjne én gang daglig. Der opnås optimal virkning, hvis Tanafra administreres om aftenen.

Tanafra bør ikke doseres mere end én gang daglig, da det har vist sig, at hyppigere administration reducerer den tryksænkende virkning i øjet.

Hvis en dosis glemmes, bør behandlingen fortsætte med den næste planlagte dosis.

*Pædiatrisk population*

Tanafra øjendråber kan anvendes til pædiatriske patienter i samme dosering som hos voksne. Der foreligger ingen data for præmature spædbørn (gestationsalder under 36 uger). Der er begrænsede data fra aldersgruppen < 1 år (4 patienter) (se pkt. 5.1).

Administration

Som med andre øjendråber anbefales det, at tåresækken sammenpresses ved den mediale øjenkrog (okklusion af punctum lacrimale) i ét minut for at reducere den systemiske absorption. Dette skal gøres lige efter inddrypningen af hver øjendråbe.

Kontaktlinser bør tages ud inden drypning af øjnene og kan isættes igen 15 minutter efter drypning.

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

Tanafra øjendråber, opløsning er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof 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. Inden behandlingen indledes, skal patienterne informeres om muligheden for en permanent ændring af øjenfarven. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterokromi.

Denne ændring i øjenfarven er overvejende set hos patienter med blandet farvning af regnbuehinderne, dvs. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun. I studier med latanoprost indtræder ændringen normalt inden for de første 8 måneders behandling og sjældent i løbet af det andet eller tredje år. Det er ikke set, at ændringen er indtrådt efter mere end 4 års behandling. Progressionshastigheden af pigmenteringen af regnbuehinden falder med tiden og er stabil i 5 år. Effekten med øget pigmentering efter mere end 5 år er ikke blevet evalueret. I et åbent 5-års sikkerhedsstudie med latanoprost udviklede 33 % af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.8). Farveændringen af regnbuehinden er i de fleste tilfælde svag og observeres ofte ikke klinisk. Incidensen hos patienter med blandet farvning af regnbuehinderne lå fra 7-85 % med den højeste incidens ved gul-brune regnbuehinder. Der blev ikke observeret nogen ændring hos patienter med homogent blå øjne, og der er kun sjældent set ændringer hos patienter med homogent grå, grønne eller brune øjne.

Farveændringen sker på grund af et øget melaninindhold i regnbuehindens stromamelanocytter og ikke på grund af et øget antal melanocytter. Den brune pigmentering omkring pupillen breder sig typisk koncentrisk mod periferien af det behandlede øje, men hele iris eller dele af denne kan blive mere brunlig. Der er ikke observeret nogen yderligere brunpigmentering af regnbuehinden efter seponering af behandlingen. Den øgede pigmentering er ikke blevet forbundet med symptomer eller patologiske ændringer i de kliniske forsøg, der er udført til dato.

Hverken nævi eller fregner på regnbuehinden er blevet påvirket af behandling. Der er i kliniske forsøg ikke observeret akkumulering af pigment i trabekelnetværket eller andre steder i forkammeret. Øget pigmentering af regnbuehinden har på grundlag af 5 års klinisk erfaring ikke vist sig at medføre nogen negative kliniske følgetilstande, og behandling med latanoprost kan fortsættes, selvom der sker en pigmentering af regnbuehinden. Patienterne skal dog monitoreres regelmæssigt, og hvis den kliniske situation berettiger til det, kan behandlingen med latanoprost seponeres.

Der er begrænset erfaring med administration af latanoprost ved kronisk snævervinklet glaukom, åbenvinklet glaukom hos patienter med pseudophaki og ved pigmentglaukom. Der er ingen erfaring med administration af latanoprost ved inflammatorisk og neovaskulært glaukom eller inflammatoriske øjentilstande. Latanoprost har ingen eller kun ringe effekt på pupillen, men der er ingen erfaring med akutte anfald af snævervinklet glaukom. Det anbefales derfor, at Tanafra bruges med forsigtighed ved disse tilstande, indtil mere erfaring er opnået.

Der foreligger kun begrænsede forsøgsdata om brugen af latanoprost i den perioperative periode af en kataraktoperation. Tanafra bør derfor anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter.

Tanafra bør anvendes med forsigtighed til patienter med herpetisk keratitis i anamnesen og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex-keratitis. Tanafra bør desuden undgås hos patienter med tidligere tilbagevendende herpetisk keratitis, der er specifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Der er rapporteret om maculaødem (se pkt. 4.8), primært hos aphakiske patienter, hos pseudophakiske patienter med læderet bageste linsekapsel eller forkammerlinse og hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoidt maculaødem (f.eks. diabetisk retinopati og okklusion af retinal vene). Tanafra skal anvendes med forsigtighed hos aphakiske patienter, hos pseudophakiske patienter med læderet bageste linsekapsel eller forkammerlinse og hos patienter med kendte risikofaktorer for cystoidt maculaødem.

Tanafra kan anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer, der disponerer for iritis/uveitis.

Der er begrænset erfaring fra patienter med astma, men efter markedsføringen er der indberettet nogle tilfælde af eksacerbation af astma og/eller dyspnø. Patienter med astma skal derfor behandles med forsigtighed, indtil der er opnået tilstrækkelig erfaring. Se også pkt. 4.8.

Der er observeret periorbital misfarvning af huden, som hyppigst er rapporteret hos japanske patienter. Erfaringen til dato viser, at periorbital misfarvning af huden ikke er permanent og i nogle tilfælde har været reversibel under fortsat behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvist ændre øjenvipperne på og vellushårene omkring det behandlede øje. Disse ændringer omfatter øget længde, tykkelse, pigmentering, øget antal vipper eller hår og øjenvipper, der vokser i forkert retning. Ændringer i øjenvipperne er reversible ved seponering af behandlingen.

Pædiatrisk population

Der er meget begrænsede virknings- og sikkerhedsdata fra aldersgruppen < 1 år (4 patienter) (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data for præmature spædbørn (gestationsalder under 36 uger).

Hos børn i alderen 0 til < 3 år, som primært lider af PCG (primært kongenit glaukom), er førstevalgsbehandlingen fortsat kirurgi (f.eks. trabekulektomi/goniotomi).

Den langsigtede sikkerhed hos børn er endnu ikke klarlagt.

Hjælpestoffer

Tanafra indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40. Kan medføre hudreaktioner.

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

Der foreligger ingen definitive interaktionsdata.

Der er rapporteret om paradoksale stigninger i det intraokulære tryk efter samtidig oftalmologisk brug af to prostaglandinanaloger. Derfor frarådes det at administrere to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af brug af latanoprost hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Det har potentielt skadelige farmakologiske virkninger på graviditetsforløbet, det ufødte eller nyfødte barn. Derfor bør Tanafra ikke anvendes under graviditet.

Amning

Latanoprost og dets metabolitter kan udskilles i human mælk, og derfor bør Tanafra ikke anvendes under amning, eller også skal amningen stoppes.

Fertilitet

I dyreforsøg blev der ikke set nogen virkning på hannernes eller hunnernes fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ligesom det er tilfældet med andre øjenpræparater, kan inddrypning af øjendråber forårsage forbigående sløring af synet. Indtil dette er gået over, bør patienterne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De flest bivirkninger er relateret til det okulære system. I et åbent 5-års sikkerhedsstudie med latanoprost udviklede 33 % af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.4). Andre okulære bivirkninger er generelt forbigående og forekommer i forbindelse drypning.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er anført efter hyppighed: 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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **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* | Øget irispigmentering; mild til moderat konjunktival hyperæmi; øjenirritation (svie og følelse af at have sand i øjet, kløe, stikken og følelse af at have noget i øjet); ændringer af øjenvipper og vellushår på øjenlåget (øget længde, tykkelse, pigmentering og antal af øjenvipper). | Keratitis punctata, oftest uden symptomer; blefaritis; øjensmerter; fotofobi; konjunktivitis\* | Øjenlågsødem; tørre øjne, keratitis\*; sløret syn, uveitis\*; maculaødem inklusive cystoidt maculaødem\* | Iritis\*; corneaødem\*; corneaerosion; periorbitalt ødem; trichiasis\*; distichiasis; iriscyste\*§; lokal hudreaktion på øjenlågene; mørkfarvning af øjenlågshuden; okular konjunktiva pseudopemphigoid\*§ | Periorbitale forandringer og øjenlågsforandringer, der medfører dybere øjenlågssulsus |
| *Hjerte* |  |  | Angina; palpitationer\* |  | Ustabil angina |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |  |  | Astma\*; dyspnø\* | Forværret astma |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |  |  | Kvalme, opkastning |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  |  | Udslæt | Pruritus |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  | Myalgi\*; artralgi\* |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |  |  | Brystsmerter\* |  |  |

\*Bivirkningen er identificeret efter markedsføringen

§Bivirkningshyppigheden er estimeret ved brug af "regula de tri"

Meget sjældne tilfælde af hornhindeforkalkning er blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af phosphatholdige øjendråber hos nogle patienter med signifikant beskadigede hornhinde.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ingen oplysninger.

Pædiatrisk population

I to kortvarige kliniske studier (≤ 12 uger) med 93 (25 og 68) pædiatriske patienter var sikkerhedsprofilen den samme som hos voksne, og der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger. Den kortsigtede sikkerhedsprofil var også ensartet i de forskellige pædiatriske undergrupper (se pkt. 5.1). De bivirkninger, der ses hyppigere i den pædiatriske population end hos voksne, er: nasofaryngitis og pyreksi.

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

**4.9 Overdosering**

Bortset fra øjenirritation og konjunktival hyperæmi kendes der ikke til andre okulære bivirkninger, hvis latanoprost overdoseres.

Hvis Tanafra indtages ved et uheld, kan følgende oplysninger være nyttige: En flaske indeholder 125 mikrogram latanoprost. Mere end 90 % metaboliseres ved first pass-effekt via leveren. Intravenøs infusion af 3 mikrogram/kg hos raske frivillige medførte gennemsnitlige plasmakoncentrationer, der var 200 gange højere end ved klinisk behandling, men forårsagede ingen symptomer; en dosis på 5,5-10 mikrogram/kg forårsagede imidlertid kvalme, mavesmerter, svimmelhed, træthed, hedeture og svedtendens. Latanoprost er blevet infunderet intravenøst hos aber i doser på op til 500 mikrogram/kg uden større virkninger på det kardiovaskulære system.

Intravenøs administration af latanoprost hos aber er blevet forbundet med forbigående bronkokonstriktion. Latanoprost forårsagede imidlertid ikke bronkokonstriktion hos patienter med moderat bronkial astma, når det blev administreret topisk i øjnene i en dosis, der var syv gange højere end den kliniske dosis af latanoprost.

I tilfælde af overdosering af Tanafra, bør behandlingen være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S 01 EE 01. Antiglaukom-midler og miotika, prostaglandin-analoger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Det aktive stof, latanoprost, der er en prostaglandin-F2α-analog, er en selektiv prostanoid-FP-receptoragonist, som reducerer det intraokulære tryk ved at øge afløbet af kammervandet. Reduktionen af det intraokulære tryk hos mennesket begynder ca. 3-4 timer efter administration, og den maksimale effekt opnås efter 8-12 timer. Trykreduktionen opretholdes i mindst 24 timer.

Det er blevet antydet under forsøg med både dyr og mennesker, at den primære virkningsmekanisme er øget uveoskleralt afløb, selvom der er rapporteret om en vis øgning af afløbsletheden (nedsat afløbsmodstand) hos mennesker.

Farmakodynamisk virkning

Det er i centrale studier påvist, at latanoprost har effekt, når det administreres som monoterapi. Der er endvidere udført kliniske forsøg, hvor brugen af kombinationer er blevet undersøgt. Disse omfatter studier, som viser, at latanoprost har effekt, når det kombineres med betaadrenerge antagonister (timolol). Studier af kort tids varighed (1 eller 2 uger) tyder på, at effekten af latanoprost er additiv i kombination med adrenerge agonister (dipivalyladrenalin), orale carbonatanhydrasehæmmere (acetazolamid) og i det mindste delvist additiv i kombination med kolinerge agonister (pilocarpin).

Kliniske forsøg har vist, at latanoprost ikke har nogen signifikant effekt på produktionen af kammervand. Der er ikke set nogen effekt af latanoprost på blod-kammervands-barrieren.

Latanoprost har ingen eller ringe effekt på den intraokulære blodcirkulation, når det anvendes i kliniske doser hos aber. Der kan dog forekomme mild til moderat konjunktival eller episkleral hyperæmi under topisk behandling.

Kronisk øjenbehandling med latanoprost hos aber, som havde gennemgået ekstrakapsulær linseekstraktion, havde ingen indflydelse på de retinale blodkar. Dette blev påvist ved hjælp af fluorescein-angiografi.

Latanoprost har ikke induceret fluorescein-lækage i det bageste segment af øjnene hos mennesker med pseudophaki under kortvarig behandling.

Latanoprost i kliniske doser har ikke haft nogen signifikante farmakologiske effekter på det kardiovaskulære eller respiratoriske system.

Pædiatrisk population

Der er påvist virkning af latanoprost hos pædiatriske patienter ≤ 18 år i et 12-ugers dobbeltblindet klinisk studie med sammenligning af latanoprost over for timolol hos 107 patienter, der var diagnosticeret med okulær hypertension og pædiatrisk glaukom. Det var et krav, at nyfødte havde en gestationsalder på mindst 36 uger. Patienterne fik enten latanoprost 50 mikrogram/ml én gang daglig eller timolol 0,5 % (eller eventuelt 0,25 % hos forsøgsdeltagere under 3 år) to gange daglig. Studiets primære effektendemål var den gennemsnitlige reduktion i det intraokulære tryk (IOP) i uge 12 i forhold til baseline. De gennemsnitlige IOP-reduktioner var ensartet i latanoprost- og timololgruppen. I alle de undersøgte aldersgrupper (0 til <3 år, 3 til < 12 år og 12 til 18 år) var den gennemsnitlige IOP-reduktion i uge 12 ensartet i latanoprost- og timololgruppen. Virkningsdataene for latanoprost i aldersgruppen 0 til < 3 år var imidlertid kun baseret på 13 patienter, og der blev ikke påvist nogen relevant virkning hos de 4 patienter, der repræsenterede aldersgruppen 0 til < 1 år i det kliniske studie med pædiatriske patienter. Der foreligger ingen data for præmature spædbørn (gestationsalder under 36 uger).

IOP-reduktionen hos forsøgsdeltagerne i undergruppen med primært kongenit/infantilt glaukom (PCG) var ensartet i latanoprost- og timololgruppen. Undergruppen med non-PCG (f.eks. juvenil åbenvinklet glaukom, afakisk glaukom) udviste resultater, der var ensartet med resultaterne i undergruppen med PCG.

Virkningen på IOP blev set efter den første uges behandling (se tabellen) og blev opretholdt hele vejen igennem den 12-ugers studieperiode, ligesom det var tilfældet hos voksne.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel: IOP-reduktion (mmHg) i uge 12 efter behandlingsgruppe og diagnose ved baseline** | | | | |
|  | **Latanoprost**  **N=53** | | **Timolol**  **N=54** | |
| Gennemsnitlig værdi ved baseline (SE) | 27,3 (0,75) | | 27,8 (0,84) | |
| Gennemsnitlig ændring ved uge 12 i forhold til baseline†(SE) | -7,18 (0,81) | | -5,72 (0,81) | |
| *p*-værdi vs. timolol | 0,2056 | | | |
|  | **PCG**  **N=28** | **Non-PCG**  **N=25** | **PCG**  **N=26** | **Non-PCG**  **N=28** |
| Gennemsnitlig værdi ved baseline (SE) | 26,5 (0,72) | 28,2 (1,37) | 26,3 (0,95) | 29,1 (1,33) |
| Gennemsnitlig ændring ved uge 12 i forhold til baseline†(SE) | -5,90 (0,98) | -8,66 (1,25) | -5,34 (1,02) | -6,02 (1,18) |
| *p*-værdi vs. timolol | 0,6957 | 0,1317 |  |  |

SE: standardfejl.

†Justeret estimat baseret på en kovariansanalysemodel (ANCOVA).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Latanoprost (molekylvægt 432,58) er et isopropylester-prodrug, som i sig selv er inaktivt, men som efter hydrolysering til syren af latanoprost bliver biologisk aktivt.

Dette prodrug absorberes godt gennem hornhinden, og alt aktivt stof, der passerer over i kammervandet, hydrolyseres under passagen gennem hornhinden.

Studier hos mennesker indikerer, at den maksimale koncentration i kammervandet nås ca. 2 timer efter topikal administration. Efter topikal administration hos aber fordeles latanoprost primært i det forreste segment, bindehinderne og øjenlågene. Kun ubetydelige mængder af det aktive stof når det bageste segment.

Der er stort set ingen metabolisme af latanoprost-syren i øjet. Hovedmetabolismen foregår i leveren. Halveringstiden i plasma er 17 minutter hos mennesker. I dyreforsøg udviser hovedmetabolitterne, 1,2-dinor- og 1,2,3,4-tetranor-metabolitterne, ingen eller kun svag biologisk aktivitet, og metabolitterne udskilles primært via urinen.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie med åben behandling blev plasmakoncentrationerne af latanoprost-syre undersøgt hos 22 voksne og 25 pædiatriske patienter (fra fødslen til < 18 år) med okulær hypertension og glaukom. Alle aldersgrupperne blev behandlet med latanoprost 50 mikrogram/ml, én dråbe daglig i hvert øje i minimum 2 uger. Den systemiske eksponering for latanoprost-syre var cirka 2 gange højere hos børn i alderen 3 til < 12 år og 6 gange højere hos børn < 3 år i forhold til voksne, men der blev opretholdt en bred sikkerhedsmargin for systemiske bivirkninger (se pkt. 4.9). Efter dosering var den gennemsnitlige tid til opnåelse af maksimal plasmakoncentration 5 minutter i alle aldersgrupper. Den gennemsnitlige halveringstid i plasma var kort (< 20 minutter), ensartet hos pædiatriske og voksne patienter og resulterede ikke i akkumulation af latanoprost-syre i det systemiske kredsløb ved steady-state.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den okulære lige såvel som den systemiske toksicitet af latanoprost er blevet undersøgt hos flere dyrearter. Generelt tåles latanoprost godt med en sikkerhedsmargin mellem klinisk okulær dosis og systemisk toksicitet på mindst 1.000 gange. Høje doser af latanoprost på ca. 100 gange den kliniske dosis/kg kropsvægt administreret intravenøst hos ikke bedøvede aber har vist sig at øge respirationsfrekvensen, hvilket sandsynligvis skyldes bronkokonstriktion af kort varighed. I dyreforsøg har latanoprost ikke haft sensibiliserende egenskaber.

Hos kaniner og aber er der ikke set nogen toksiske effekter i øjet ved administration af doser på op til 100 mikrogram/øje/dag (den kliniske dosis er ca. 1,5 mikrogram/øje/dag). Latanoprost har imidlertid vist sig at inducere øget pigmentering af regnbuehinden hos aber.

Mekanismen, der bevirker en øget pigmentering, synes at være stimulering af melaninproduktionen i regnbuehindens melanocytter, uden at der observeres nogen proliferative ændringer. Ændringen af regnbuehindens farve kan være permanent.

Studier af kronisk okulær toksicitet har også vist, at administration af en dosis af latanoprost på 6 mikrogram/øje/dag inducerede øget palpebral fissur. Denne effekt er reversibel og forekommer ved doser over det kliniske dosisniveau. Effekten er ikke set hos mennesker.

Latanoprost blev fundet negativ i undersøgelser af revers mutation i bakterier, genmutation i muselymfom og i musemikronukleus-test. Der blev observeret kromosomaberrationer *in vitro* i humane lymfocytter. Der er set lignende effekter i forbindelse med prostaglandin-F2α, som er et naturligt forekommende prostaglandin, hvilket tyder på, at dette er en klasseeffekt.

Yderligere mutagenicitetsstudier *in vitro/in vivo* af ikke-planlagt DNA-syntese hos rotter var negative og tyder på, at latanoprost ikke har mutagent potentiale. Karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter var negative.

Latanoprost har ikke haft indvirkning på fertiliteten hos hanner og hunner i dyreforsøg. I embryotoksicitetsstudiet hos rotter blev der ikke observeret embryotoksicitet ved intravenøse doseringer af latanoprost (5, 50 og 250 mikrogram/kg/dag). Latanoprost inducerede imidlertid embryoletale effekter hos kaniner ved doseringer på 5 mikrogram/kg/dag og derover.

Doseringen på 5 mikrogram/kg/dag (ca. 100 gange den kliniske dosis) forårsagede signifikant embryoføtal toksicitet, der var karakteriseret ved en øget incidens af sen resorption og abort og ved en lavere fostervægt end normalt.

Der er ikke observeret noget teratogent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret 40

Natriumchlorid

Dinatriumedetat

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

Dinatriumphosphat, vandfri

Saltsyre eller/og natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

*In vitro*-studier har vist, at der sker en udfældning, når øjendråber indeholdende thiomersal blandes sammen med latanoprost. Hvis sådanne lægemidler anvendes, skal øjendråberne administreres med mindst 5 minutters mellemrum.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

*2,5 ml:*

4 uger efter anbrud. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

*5 ml:*

8 uger efter anbrud. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Efter første åbning: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen (se pkt. 6.3).

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tanafra fås som en 2,5 ml-opløsning, der er klar, farveløs og vandig (ca. 80 dråber) opløsning eller som en 5 ml-opløsning, der er klar, farveløs og vandig, svarende til ca. 160 dråber opløsning, i en hvid, 5 ml-flerdosisbeholder (HDPE) med pumpe (PP, HDPE, LDPE) og en grøn trykcylinder og hætte (HDPE), som leveres i en karton.

Pakningsstørrelser: 1 eller 3 flasker indeholdende 2,5 ml opløsning eller 1 eller 3 flasker med 5 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.

15351 Pallini, Attiki

Grækenland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

44 Kifissias Avenue

15125 Marousi, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59506

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. november 2022