

16. november 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Latanoprost "Pfizer", øjendråber, opløsning

0. D.SP.NR.
27319

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Latanoprost "Pfizer"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml øjendråber, opløsning indeholder 50 mikrogram latanoprost.

2,5 ml øjendråber, opløsning (indholdet af en flaske) indeholder 125 mikrogram latanoprost.

1 dråbe indeholder ca. 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Indeholder konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml.

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339i) 4,60 mg/ml
Dinatriumphosphat, vandfrit (E339ii) 4,74 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Øjendråber, opløsning.

Opløsningen er en klar farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Reduktion af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos voksne (inklusive ældre) patienter med åbenvinklet glaukom og okulær hypertension.

Reduktion af forhøjet IOP hos børn med forhøjet IOP og pædiatrisk glaukom.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne (inklusive ældre):

Anbefalet behandling er 1 dråbe i det/de angrebne øje/øjne en gang daglig. Optimal virkning opnås, hvis Latanoprost "Pfizer" administreres om aftenen.

Latanoprost "Pfizer" bør kun doseres en gang daglig, da det er vist, at hyppigere administration mindsker den IOP reducerende virkning.

Pædiatrisk population

Latanoprost "Pfizer" øjendråber, opløsning kan bruges til børn i samme dosering som til voksne. Der er ingen tilgængelige data for anvendelse til præmature børn (gestationsalder mindre end 36 uger). Data i aldersgruppen < 1 år er meget begrænsede (4 patienter) (se pkt. 5.1).

Indgivelsesmåde

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

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 topikalt øjenmiddel, bør lægemidlerne administreres med mindst 5 minutters mellemrum.

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 "Pfizer" 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 behandlingen igennem to og tre år og er ikke set efter fjerde behandlingsår. Hastigheden hvormed irispigmenteringen sker aftager med tiden og er stabil efter 5 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 melanocyterne 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 behandling med Latanoprost "Pfizer" kan fortsætte selv om der opstår irispigmentering. Patienterne bør dog undersøges regelmæssigt, og hvis den kliniske situation berettiger det, kan Latanoprost "Pfizer" behandlingen seponeres.

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

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

Latanoprost "Pfizer" bør anvendes med forsigtighed til patienter med herpetisk keratitis i anamnesen og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex keratitis. Latanoprost "Pfizer" 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 maculaødem (så som diabetes retinopati og retinalvene okklusion). Latanoprost "Pfizer" bør anvendes med forsigtighed til aphakiske patienter, til pseudophagiske patienter med iturevet bageste linsekapsel eller forkammerlinse, samt til patienter med erkendt risiko for cystoidt maculaødem.

Hos patienter med kendte risikofaktorer, der disponerer for iritis/uveitis kan Latanoprost "Pfizer" 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 har i nogle tilfælde været reversibel ved fortsat behandling med Latanoprost "Pfizer".

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.

Konserveringsmiddel

Latanoprost "Pfizer" øjendråber indeholder benzalkoniumchlorid, der almindeligvis bruges som konserveringsmiddel i øjendråber. På baggrund af de begrænsede data, som er tilgængeligt er der ingen forskel i bivirkningsprofilen hos børn sammenlignet med voksne. Generelt, reagerer øjnene hos børn stærkere over for en given stimulans end det voksne øje. Irritationen kan påvirke behandlingsadhærens hos børn. Rapporter har vist, at benzalkoniumchlorid kan medføre øjenirritation, symptomer på tørre øjne og det kan påvirke tårefilmen og hornhindeoverfladen. Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være kompromitteret. Patienter bør monitoreres under langvarig anvendelse.

Kontaktlinser

Kontaktlinser kan absorbere benzalkoniumchlorid og bør fjernes, inden der dryppes med Latanoprost "Pfizer" øjendråber. Kontaktlinserne kan genindsættes 15 minutter efter drypning (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Effekt- og sikkerhedsdata i aldersgruppen < 1 år (4 patienter) er meget begrænsede (se pkt. 5.1). Der er ingen tilgængelige data for anvendelse til præmature børn (gestationsalder mindre end 36 uger).

Hos børn i alderen 0 til < 3 år, som primært lider af primær kongenit glaukom (PCG), er operation (f.eks. trabekulotomi/goniotomi) stadig førstevalgsbehandling.

Sikkerhed ved langtidsbrug hos børn er ikke klarlagt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Definitive data vedrørende lægemiddelinteraktion er ikke tilgængelige.

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

Pædiatrisk population

Interaktionsforsøg er kun udført hos voksne.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

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

Amning:

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

Fertilitet

Dyrestudier med latanoprost har ikke vist påvirkning af fertilitet hos hverken mænd eller kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Latanoprost ”Pfizer” påvirker i mindre grad evnen til at køre 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

a. Resume af sikkerhedsprofilen

Størstedelen af bivirkningerne er relateret til øjnene. I et åbent 5-års sikkerhedsforsøg med latanoprost udviklede 33% af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.4). Øvrige øjenbivirkninger er generelt forbigående og forekommer i forbindelse med drypning.

b. Systematisk opstilling af bivirkningerne

Bivirkningerne er anført efter frekvens: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$
Infektioner og parasitære sygdomme				Herpetisk keratitis*§	
Nervesystemet			Hovedpine*, svimmelhed*		
Øjne	Irishyper- pigmentering, mild til moderat konjunktival hyperæmi, øjenirritation (brændende fornemmelse, kløe, stikken og ”fremmed- legemefor- nemmelse”), 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, mørkfærvning af øjenlågshuden, okular konjunktiva pseudo- pempfigoid*§	Periorbitale og øjenlågs- foran- dringer, der medfører mere udtalt øjenlågs- sulcus.

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
Hjerte			Angina, palpitationer*.		Ustabil angina.
Luftveje, thorax og mediastinum			Astma*, dyspnø*.	Forværring af astma.	
Hud og subkutane væv			Udslæt.	Pruritus.	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi*, arthralgi*.		
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet			Brystsmerter*		

* Bivirkning set efter markedsføring

§ Frekvens for disse bivirkninger fundet vha. ”The Rule of 3”.

Tilfælde af corneal forkalkning er i meget sjældne tilfælde blevet indberettet i forbindelse med brugen af øjendråber der indeholder phosphat. Hos nogle patienter har dette givet signifikante skader på hornhinden.

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ingen information.

d. Pædiatrisk population

I to korttids-kliniske forsøg (≤ 12 uger) med 93 pædiatriske patienter (henholdsvis 25 og 68) svarede sikkerhedsprofilen til den, der ses for voksne, og der blev ikke set nogen nye bivirkninger. Desuden var korttids sikkerhedsprofilerne ens i de pædiatriske undergrupper (se pkt. 5.1). Nasopharyngitis og pyreksi forekom hyppigere hos børn end hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

Ved overdosering med Latanoprost ”Pfizer” bør behandlingen være symptomatisk.

Hvis Latanoprost ”Pfizer” indtages ved et uheld kan følgende information være nyttig:

1 flaske indeholder 125 mikrogram latanoprost. Mere end 90 % metaboliseres ved first pass metabolisme i leveren. Intravenøs infusion af 3 mikrogram/kg til raske frivillige resulterede i en gennemsnitlig plasmakoncentration, som var 200 gange højere end ved klinisk behandling og gav ingen symptomer, men en dosis på 5,5-10 mikrogram/kg forårsagede kvalme, abdominale smerter, svimmelhed, træthed, hestigning 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, ved topikal administration i doser 7 gange den kliniske dosis af Latanoprost ”Pfizer”.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Ophthalmologica, antiglaukommidler og miotika, prostaglandinanaloger.

ATC-kode: S 01 EE 01

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Det aktive lægemiddelstof, latanoprost, en prostagladin $F_{2\alpha}$ analog, er en selektiv prostanoid FP receptor agonist, som reducerer IOP ved at øge kammervandsafløbet.

Reduktion af IOP 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.

Centrale afprøvninger 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 antagonist (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-kammervandsbarrieren.

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 latanoprostbehandling 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.

Pædiatrisk population

Effekten af latanoprost hos pædiatriske patienter ≤ 18 år blev vist i et 12-ugers, dobbeltblindet klinisk forsøg, hvor latanoprost blev sammenlignet med timolol hos 107 patienter diagnosticeret med okulær hypertension og pædiatrisk glaukom. For nyfødte skulle gestationsalderen være mindst 36 uger. Patienterne fik enten latanoprost 50 mikrogram/ml 1 gang dagligt eller timolol 5 mg/ml (eller valgfrit 2,5 mg/ml for patienter yngre end 3 år) to gange daglig. Det primære effektendepunkt var den gennemsnitlige reduktion i IOP fra baseline ved uge 12 af undersøgelsen. Den gennemsnitlige reduktion i IOP i latanoprost- og timololgrupperne var ens. I alle de undersøgte aldersgrupper (0 - <3 år, 3 - <12 år og 12 - 18 år) var den gennemsnitlige reduktion i IOP ved uge 12 i latanoprost-gruppen den samme som i timolol-gruppen. Imidlertid var effektdata for aldersgruppen 0 - <3 år kun baseret på 13 patienter for latanoprost og ingen relevant effekt blev set hos de 4 patienter, som udgjorde aldersgruppen 0 - <1 år. Der findes ingen data for præmature børn (gestationsalder under 36 uge).

Reduktion i IOP hos patienter i undergruppen med PCG var ens i latanoprost- og timolol-gruppen. Ikke-PCG-undergruppen (f.eks. juvenil åbenvinklet glaukom og afakisk glaukom) viste lignende resultater som PCG-undergruppen.

Der blev set effekt på IOP efter den første uge af behandlingen, og effekten blev opretholdt gennem hele den 12 uger lange forsøgsperiode, som hos voksne, se tabellen.

Tabel: Reduktion i IOP (mmHg) ved uge 12 samt behandlings undergrupper og baseline-diagnose

		Latanoprost N=53	Timolol N=54	
Baseline, gennemsnit (SE)		27,3 (0,75)	27,8 (0,84)	
Gennemsnitlig ændring fra baseline ved uge 12† (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
Baseline, gennemsnit (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Gennemsnitlig ændring fra baseline ved uge 12† (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 kovarians-analyse (ANCOVA) modellen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Latanoprost (mw 432,58) er et isopropylester prodrug, som i sig selv er inaktivt, men som efter hydrolyse til latanoprost-syre bliver biologisk aktiv.

Prodrug 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 og elimination

Der sker praktisk taget ingen metabolisme af latanoprostsyre 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.

Pædiatrisk population

Plasmakoncentration af latanoprostsyre blev undersøgt i et open-label farmakokinetisk forsøg med 22 voksne og 25 pædiatriske patienter (fra nyfødt til < 18 år) med okulær hypertension og glaukom. Alle aldersgrupper blev behandlet med latanoprost 50 mikrogram/ml 1 dråbe daglig i hvert øje i minimum 2 uger. Systemisk eksposition for latanoprost-syre var ca. 2 gange højere hos børn i alderen 3 - < 12 år og 6 gange højere hos børn < 3 år sammenlignet med voksne, men en bred sikkerhedsmargin mht. systemiske bivirkninger blev opretholdt (se pkt. 4.9). Median tid til at nå maksimal plasmakoncentration var 5 minutter efter indgivelse af dosis for alle aldersgrupper. Median plasmahalveringstid var kort (< 20 minutter) og var den samme for pædiatriske og voksne patienter og resulterede ikke i akkumulering af systemisk latanoprost ved steady-state.

5.3 Prækliniske 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 melanocyterne 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 mikrogram/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 mutagen tests på bakterier, genmutation i muse-lymfomer og muse-micronucleus test. Kromosom ændringer er iagttaget in vitro med human lymfocytter. Lignende virkninger er iagttaget med prostagladin F_{2α}, et naturligt forekommende prostaglandin, hvilket 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 mikrogram/kg/dag). Latanoprost forårsagede imidlertid embryoletal virkning hos kaniner ved doser på 5 mikrogram/kg/dag og derover.

Dosen på 5 mikrogram/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

Natriumchlorid
Benzalkoniumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E339i)
Dinatriumphosphat, vandfrit (E339ii)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

In vitro studier har vist, at der sker udfældning, når øjendråber indeholdende thiomersal blandes med Latanoprost ”Pfizer”. Hvis sådanne lægemidler anvendes, bør øjendråberne administreres med mindst 5 minutters mellemrum.

6.3 Opbevaringstid

Før første åbning:
3 år

Opbevaringstid efter åbning af øjendråbeflaske: 4 uger.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før første åbning: Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Efter åbning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C. Anvendes inden 4 uger (se pkt. 6.3)

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Øjendråbeflaske (5 ml) af polyethylen med enten skruelåg og sikkerhedshætte af polyethylen.

Hver øjendråbeflaske indeholder 2,5 ml øjendråber, opløsning svarende til ca. 80 dråber.

Pakningsstørrelser: 1, 3 eller 6 øjendråbeflasker hver med 2,5 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

47218

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

16. december 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

16. november 2018