

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latanoprost Pfizer 50 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml silmätippaliuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia.

2,5 millilitraa silmätippaliuosta (silmatippapullon koko määrä) sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia.

Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Valmiste sisältää säilytysaineena 0,2 mg/ml bentsalkoniumkloridia.

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339i) 4,60 mg/ml.

Vedetön dinatriumfosfaatti (E339ii) 4,74 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Liuos on kirkasta ja väritöntä nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen aikuisilla (mukaan lukien iäkkäät), joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio.

Kohonneen silmänpaineen alentaminen lapsilla, joilla on silmän hypertensio ja lasten glaukooma.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Hoitosuositus on yksi silmätipa sairaaseen silmään/ sairaisiin silmiin kerran vuorokaudessa. Optimaalinen vaikutus saavutetaan annostelemalla Latanoprost Pfizer iltaisin.

Latanoprost Pfizer -valmistetta saa annostella enintään kerran vuorokaudessa, sillä useammin tapahtuvan annostelun on todettu heikentävän valmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa tulee jatkaa seuraavalla annoksella normaaliin tapaan.

Pediatriset potilaat:

Latanoprost Pfizer-silmätippoja voidaan käyttää lapsille samoina annoksina kuin aikuisille. Tietoja valmisteen käytöstä ennenaikaisesti syntyneille (sikiöiältään alle 36-viikkoisille) ei ole. Tietoja valmisteen käytöstä alle 1-vuotiaille (4 potilasta) on erittäin vähän (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, mahdollisen elimistöönsä imeytymisen vähentämiseksi suositellaan kyynelpussin painamista sisemmästä silmänurkasta yhden minuutin ajan. Silmänurkkaa olisi painettava heti jokaisen tipan annostelun jälkeen.

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen annostelua. Ne voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta.

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, lääkevalmisteiden antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys latanoprostille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Latanoprost Pfizer voi vähitellen muuttaa silmien väriä lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava silmien pysyvän värinmuutoksen mahdollisuudesta. Toispuolinen hoito voi johtaa pysyvään heterokromiaan.

Silmien värinmuutosta on esiintynyt etupäässä potilailla, joilla on monivärinen värikalvo, esimerkiksi siniruskea, harmaa-ruskea, keltaruskea tai vihreä-ruskea. Latanoprostitutkimuksissa muutos ilmeni tavallisesti ensimmäisten 8 hoitokuukauden aikana, joskus harvemmin toisen tai kolmannen vuoden aikana mutta ei enää neljännen hoitovuoden jälkeen. Värikalvon pigmentaatiomuutosten eteneminen hidastuu ajan myötä ja pysähtyy viidenteen vuoteen mennessä. Lisääntyneen pigmentaation vaikutusta on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmentaatiomuutos ilmeni 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.8). Värikalvon värinmuutos on useimmissa tapauksissa lievä eikä sitä usein havaita kliinisesti. Värikalvon värinmuutoksen ilmaantuvuus oli 7–85 % potilailla, joilla oli monivärinen värikalvo. Ilmaantuvuus oli suurin potilailla, joiden värikalvo oli keltaruskea. Värinmuutoksia ei ole havaittu lainkaan potilailla, joilla on tasaisen siniset silmät, ja muutoksia on todettu vain harvoin potilailla, joilla on tasaisen harmaat, vihreät tai ruskeat silmät.

Värinmuutos johtuu värikalvon stroomassa olevien melanosyyttien lisääntyneestä melaniinisäällöstä, ei melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmentaatio leviää tyypillisesti konsentrisesti hoidetun silmän reunaosia kohti, mutta myös koko värikalvo tai osa siitä voi muuttua ruskehtavammaksi. Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu lisääntyvän edelleen hoidon päätyttyä. Muutokseen ei ole liittynyt muita oireita eikä patologisia muutoksia tähän mennessä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon neevuksiin eikä pilkkuihin. Pigmentin ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu kertyvän trabekkelikudokseen eikä muualle silmän etukammioon. Viisivuotisen kliinisen kokemuksen perusteella värikalvon lisääntyneellä pigmentaatiolla ei ole osoitettu kliinisesti haitallisia seurauksia. Latanoprost Pfizer-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmentaatiota ilmenisikin. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti ja Latanoprost Pfizer-hoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset Latanoprost Pfizer -valmisteen käytöstä kroonisessa sulkukulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa ja pigmenttiglaukoomassa ovat vähäiset. Latanoprost Pfizer -valmisteesta ei ole kokemuksia tulehduksellisissa ja neovaskulaarisissa glaukoomassa tai silmän tulehduksellisissa tiloissa. Latanoprost Pfizer -valmisteella ei ole vaikutusta tai vain vähäinen vaikutus mustuaiseen, mutta kokemuksia sen käytöstä sulkukulmaglaukooman akuuttikohtauksissa ei ole. Siksi varovaisuutta suositellaan Latanoprost Pfizer -valmisteen käytössä näissä tiloissa, kunnes lisäkokemusta saadaan.

Tutkimustiedot Latanoprost Pfizer -valmisteen käytöstä kaihileikkauksen perioperatiivisena aikana ovat vähäisiä. Varovaisuutta on noudatettava Latanoprost Pfizer -valmisteen käytössä tällaisille potilaille.

Latanoprost Pfizer -valmistetta on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti. Käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen *herpes simplex* – viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, joilla on ollut erityisesti prostaglandiini-analogeihin liittyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

Makulaturvotusta (ks. kohta 4.8) on esiintynyt pääasiassa afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammoliinssit, sekä potilailla, joilla on kystoidin makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia ja verkkokalvon laskimon tukos). Varovaisuutta on noudatettava Latanoprost Pfizer -valmisteen käytössä potilailla, joilla on afakia; pseudofakia ja repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammoliinssit; tai joilla on tunnettuja kystoidin makulaturvotuksen riskitekijöitä.

Latanoprost Pfizer -valmistetta voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on värikalvon/suonikalvoston tulehdukselle tunnetusti altistavia riskitekijöitä.

Kokemukset käytöstä astmapotilaille ovat vähäisiä, mutta myyntiluvan saamisen jälkeen muutamissa tapauksissa on ilmoitettu astman ja/tai hengenahdistuksen pahenemista. Siksi astmapotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, kunnes asiasta on saatu riittävästi kokemusta, ks. myös 4.8.

Silmäkuoppaa ympäröivän ihoalueen värjäytymistä on havaittu: useimmiten sitä on raportoitu japanilaispotilailla. Tähänastisen kokemuksen perusteella silmäkuoppaa ympäröivän ihon värjäytyminen ei ole pysyvää, ja se on joissakin tapauksissa hävinnyt Latanoprost Pfizer-hoidon vielä jatkuessa.

Latanoprosti voi muuttaa vähitellen silmäripsiä ja ohuita ihokarvoja (vellus) hoidettavassa silmässä ja sitä ympäröivällä alueella; silmäripset tai karvat voivat pidentyä, paksuuntua, tummentua, tuuhentua, ja silmäripset voivat kasvaa väärään suuntaan. Silmäripsimuutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

Säilytysaine

Latanoprost Pfizer sisältää bentsalkoniumkloridia, joka on silmälääkevalmisteissa yleisesti käytetty säilytysaine. Rajoitetusti saatavilla olevan tiedon mukaan haittatapahtumaprofiilissa ei ole eroa lasten ja aikuisten välillä. Yleisesti kuitenkin lasten silmät näyttävät reagoivan annettuun ärsykkeeseen aikuisten silmiä voimakkaammin. Ärsytyksellä saattaa olla vaikutusta lasten hoitomyöntyvyyteen. Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Piilolinssit

Bentsalkoniumkloridi voi imeytyä piilolinssiin, joten ne on poistettava ennen Latanoprost Pfizer -valmisteen annostelua. Piilolinssit voi laittaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot < 1-vuotiailla (4 potilasta) ovat erittäin vähäiset (ks. kohta 5.1). Tietoja ennen aikaisesti syntyneistä (sikiöiältään alle 36-viikkoisille) ei ole.

Iältään 0–< 3-vuotiaiden, pääasiassa PCG- tautia (Primary Congenital Glaucoma, primaari synnynnäinen glaukooma) sairastavien lasten ensisijainen hoito on edelleen leikkaus (esim. trabekulotomia/goniotomia).

Valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta lapsille ei ole vielä osoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ehdottoman varmoja tietoja yhteisvaikutuksista ei ole saatavina.

Silmänpaineen paradoksaalista kohoamista on ilmoitettu, kun silmään on annettu kahta prostaglandiini-analogia samanaikaisesti. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiini-analogin tai prostaglandiini-johdoksen käyttöä ei suositella.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Latanoprost Pfizer -valmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole varmistettu. Valmistella saattaa olla potentiaalisesti haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden kulkuun, syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen. Tämän vuoksi Latanoprost Pfizer -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat siirtyä rintamaitoon, minkä vuoksi Latanoprost Pfizer -valmistetta ei pidä käyttää imettäville naisille tai imettäminen tulisi lopettaa.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Latanoprost Pfizer -valmistella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Muiden silmälääkkeiden tavoin Latanoprost Pfizer-silmätippojen annostelu voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumenemista. Potilaiden pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita vasta kun näkökyky on ennallaan.

4.8 Haittavaikutukset

- a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa haittavaikutuksista liittyy silmiin. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa ilmeni värikalvon pigmentaatiomuutos 33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät annostelun yhteydessä.

b. Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheysittäin seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Elin-järjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100 - < 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\,000 - < 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\,000$
Infektiot				Herpes-keratiitti*§	
Hermosto			Päänsärky*, heitehuimaus*		
Silmät	Värikalvon hyperpigmentaatio; lievä tai kohtalainen silmän sidekalvon verekkyy; silmä-ärsytys (polttelu, karheus, kutina, pistely ja vierasesine-tuntemus); silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset silmäluomessa (silmäripsien piteneminen, paksuneminen, pigmentaatio ja tuuheneminen)	Pisteinen sarveiskalvo-tulehdus, useimmiten oireeton; luomi-tulehdus; silmäkipu, valonarkuus, silmän sidekalvo-tulehdus*	Silmäluomien turvotus; silmien kuivuminen; keratiitti*; näön hämärtyminen; makula-turvotus, mukaan lukien kystoidi makula-turvotus*; uveiitti*	Värikalvon tulehdus*; sarveiskalvon edeema*, sarveiskalvon eroosio; peri-orbitaalinen edeema; trikiaasi*; distikiaasi, iiriskysta*§; paikallistunut ihoreaktio silmäluomilla; silmäluomien ihon tummeminen; silmän sidekalvon pseudo-pemfigoidi*§	Peri-orbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen
Sydän			Angina; sydämen-tykytys*		Anginan vaikeutuminen sitä jo ennestään sairastavilla potilailla

Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*; hengen- ahdistus*	Astman paheneminen	
Iho ja ihonalais- kudos			Ihottuma	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu*; nivelkipu*		
Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat haitat			Rintakipu*		

*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus

§ Haittavaikutusten esiintyvyys arvioitu kolmen säännön (The Rule of 3) mukaan

Sarveiskalvon kalsifikaatiota on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä potilailla, joilla on merkittäviä sarveiskalvovaurioita.

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei ole tietoa.

d. Pediatriset potilaat

Kahdessa lyhytkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa (≤ 12 viikkoa), joihin osallistui 93 (25 ja 68) lasta, turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla eikä uusia haittavaikutuksia todettu. Myös lyhyen aikavälin turvallisuusprofiilit pediatrien potilaiden alaryhmissä olivat samanlaiset (ks. kohta 5.1). Useammin kuin aikuisilla lapsilla todettiin haittavaikutuksina nasofaryngiittia ja kuumetta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Silmän ärsytystä ja sidekalvon verekkyyttä lukuun ottamatta Latanoprost Pfizer -valmisteen yliannostuksen ei tiedetä aiheuttavan muita silmään kohdistuvia haittavaikutuksia.

Hoito

Latanoprost Pfizer -valmisteen mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti.

Jos Latanoprost Pfizer -valmistetta otetaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä: yksi pullo sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % metaboloituu maksan ensikierron aikana. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu 3 mikrog/kg laskimonsisäisenä infuusiona, nosti pitoisuuden plasmassa keskimäärin 200-kertaiseksi kliiniseen hoitoannokseen verrattuna, eikä aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5–10 mikrog/kg aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Latanoprostia on infusoitu laskimonsisäisesti apinoille annokseen 500 mikrog/kg saakka ilman suurempia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään.

Laskimonsisäiseen latanoprostin annosteluun on apinoilla liittynyt ohimenevä bronkokonstriktio. Latanoprosti ei kuitenkaan aiheuttanut bronkokonstriktiota potilaille, joilla oli keskivaikea keuhkoastma, kun sitä annosteltiin silmiin 7-kertainen annos Latanoprost Pfizer -valmisteen kliiniseen annokseen verrattuna.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet; Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, prostaglandiini-analogit, ATC-koodi: S01EE01

Latanoprostin vaikuttava aine $F_{2\alpha}$ -prostaglandiini-analogi on selektiivinen FP-prostanoidireseptoriagonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista. Silmänpaine alkaa laskea ihmisellä noin 3–4 tunnin kuluttua annostelusta, ja enimmäisvaikutus saavutetaan 8–12 tunnin kuluttua. Silmänpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että valmiste vaikuttaa pääasiallisesti lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta, mutta myös ulosvirtauksen helpottumista (poistumisvastuksen vähenemistä) on raportoitu ihmisellä.

Keskeiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Latanoprost Pfizer on tehokas monoterapiana. Lisäksi on tehty kliinisiä tutkimuksia yhdistelmäkäytöstä. Joissakin näistä tutkimuksista osoitettiin, että latanoprosti on tehokas yhdessä beetasalpaajien (timololin) kanssa. Lyhytaikaistutkimukset (1 tai 2 viikkoa) viittaavat siihen, että latanoprostin vaikutus on additiivinen yhdessä adrenergisten agonistien (dipivalyyliadrenaliini) ja suun kautta otettavien hiilihapponanhydraasiestäjien (asetatsoliamidi) kanssa sekä ainakin osittain additiivinen kolinergisten agonistien (pilocarpiini) kanssa.

Kliinisten tutkimusten mukaan latanoprosti ei vaikuta merkitsevästi kammionestetuotantoon. Latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan veri-kammioneste-esteeseen.

Latanoprosti ei vaikuta silmänsisäiseen verenkiertoon lainkaan tai vain vähäisessä määrin kliinisellä annoksella ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Paikalliskäytön aikana voi kuitenkin esiintyä lievää tai kohtalaista silmän sidekalvon tai episkleran verkkyyttä.

Pitkäaikaishoito latanoprostilla apinan silmissä, joihin oli tehty ekstrakapsulaarinen mykiönpoisto, ei vaikuttanut verkkokalvon verisuoniin fluoreseiiniangiografialla määritettynä.

Latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiinivuotoa ihmisen pseudofaakkisten silmien takakammiossa lyhytaikaishoidossa.

Kliinisillä latanoprostiannoksilla ei ole todettu merkittäviä farmakologisia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään eikä hengityselimiin.

Pediatriiset potilaat

Latanoprostin teho ≤ 18 -vuotiailla potilailla osoitettiin 12 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa latanoprostia verrattiin timololiin. Tutkimukseen osallistui 107 potilasta, joilla on silmän hypertensio ja lasten glaukooma. Tutkimukseen osallistuneiden vastasyntyneiden piti olla sikiöiältään vähintään 36-viikkoisia. Potilaat saivat joko latanoprostia 50 mikrog/ml kerran vuorokaudessa tai timololia 0,5 % (tai alle 3-vuotiaat tutkittavat vaihtoehtoisesti 0,25 %) kahdesti vuorokaudessa. Ensisijainen tehomuuttuja oli keskimääräinen silmänpaineen (IOP) aleneminen viikon 12 kohdalla lähtöarvoon verrattuna. Keskimääräinen silmänpaineen aleneminen latanoprosti- ja timololiryhmissä oli samansuuruinen. Kaikissa tutkituissa ikäryhmissä (0–< 3-vuotiaat, 3–< 12-vuotiaat ja 12–18-vuotiaat) latanoprostia saaneiden keskimääräinen silmänpaineen aleneminen viikon 12 kohdalla oli samansuuruinen kuin timololiryhmässä. Hoidon tehoa koskevat tiedot ikäryhmän 0–< 3-vuotiaat osalta perustuvat kuitenkin vain 13:n latanoprostia saaneen tutkittavan tietoihin eikä kliinisessä lapsitutkimuksessa osoitettu oleellista tehoa 0–< 1-vuotiaiden ikäryhmän 4 potilaalla. Tietoja valmisteen käytöstä ennen aikaisesti syntyneillä (sikiöiältään alle 36-viikkoisilla) ei ole.

Primaaria synnynnäistä/lapsuusiän glaukoomaa (PCG) sairastavien alaryhmässä silmänpaineen aleneminen oli samansuuruista sekä latanoprosti- että timololiryhmässä. Ei-PCG-tautimuotoa (esim. nuoruusiän avokulmaglaukooma, afaakkisen silmän glaukooma) sairastavien alaryhmässä tulokset olivat samanlaiset kuin PCG-ryhmässä.

Silmänpaineeseen kohdistuva vaikutus havaittiin ensimmäisen hoitoviikon jälkeen (katso taulukkoa) ja vaikutus säilyi koko 12 viikkoa kestäneen tutkimuksen ajan samanlaisena kuin aikuisilla.

Taulukko: Silmänpaineen aleneminen (mmHg) viikolla 12 läkehoidon mukaan ja lähtötilanteessa diagnoosihetkellä

	Latanoprosti n = 53		Timololi n = 54	
Lähtötilanteen keskiarvo (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Muutos lähtötilanteen keskiarvosta [†] (SE) viikolla 12	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -arvo vs. timololi	0,2056			
	PCG n = 28	Ei-PCG n = 25	PCG n = 26	Ei-PCG n = 28
Lähtötilanteen keskiarvo (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Muutos lähtötilanteen keskiarvosta [†] (SE) viikolla 12	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
	0,6957	0,1317		

SE = Standard Error = keskivirhe

[†]Korjattu arvio, perustuu kovarianssianalyysiin (ANCOVA-malli).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Latanoprosti (molekyylipaino 432,58) on isopropyyliesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta joka hydrolysoituttuaan latanoprostihapoksi muuttuu biologisesti aktiiviseksi.

Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi, ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyn aikana.

Jakautuminen

Ihmiselle tehdyt tutkimukset osoittavat, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikalliskäytöstä. Paikalliskäytössä apinoilla latanoprosti jakautuu

ensisijaisesti silmän etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin. Takakammioon siirtyy vain erittäin pieniä lääkemääriä.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Latanoprostihappo ei metaboloidu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä, vaan pääasiassa maksassa. Puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä 17 minuuttia. Eläintutkimuksissa päämetaboliiteilla, 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranorimetaboliiteilla, ei ollut biologista vaikutusta lainkaan tai vaikutus oli vain vähäinen, ja ne kulkeutuivat pääasiassa virtsaan.

Pediatriset potilaat

Latanoprostihappopitoisuutta plasmassa selvitettiin avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui 22 aikuista ja 25 lasta (iältään vastasyntyneistä 18-vuotiaisiin), joilla oli silmän hypertensio ja glaukooma. Kaikkien ikäryhmien potilaille annettiin latanoprostia 0,005 % yksi tippa vuorokaudessa vähintään 2 viikon ajan. Latanoprostihapon systeeminen altistus aikuisiin verrattuna oli suunnilleen 2 kertaa suurempi 3–< 12-vuotiaiden ryhmässä ja 6 kertaa suurempi alle 3-vuotiaiden ryhmässä, mutta systeemisten haittavaikutusten osalta laaja turvallisuusmarginaali säilyi (ks. kohta 4.9). Kaikissa ikäryhmissä huippupitoisuus plasmassa saavutettiin keskimäärin 5 minuutin kuluttua annoksesta. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli lyhyt (< 20 minuuttia), se oli samanlainen sekä lapsilla että aikuisilla eikä vakaassa tilassa aiheuttanut latanoprostihapon kertymistä systeemiseen verenkiertoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Latanoprostin okulaarista ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annetun kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden terapeuttinen indeksi on vähintään 1 000-kertainen. Suuret, painokiloa kohti määritettävään kliiniseen annokseen verrattuna noin 100-kertaiset latanoprostiannokset lisäävät tutkitusti laskimonsisäisesti annosteltuna nukuttamattomien apinoiden hengitystiheyttä. Tämä on luultavasti osoitus lyhytkestoisesta bronkokonstriktiosta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa latanoprostilla ei ole todettu herkistäviä ominaisuuksia.

Valmisteen ei ole todettu vaikuttavan toksisesti kaniinien ja apinoiden silmiin, kun annos on ollut enintään 100 mikrog/silmä/vrk (kliininen annos on noin 1,5 mikrog/silmä/vrk). Latanoprostin on kuitenkin osoitettu lisäävän värikalvon pigmentaatiota apinoilla.

Pigmentaation lisääntymisen mekanismi näyttää perustuvan värikalvon melanosyyttien melaniinituotannon stimulaatioon ilman havaittavia proliferatiivisia muutoksia. Värikalvon värinmuutos voi olla pysyvä.

Pitkäaikaisissa silmän toksisuustutkimuksissa on myös osoitettu, että 6 mikrogrammaa latanoprostia silmää kohti vuorokaudessa suurentaa luomirakoa. Vaikutus on korjaantuva, ja sitä esiintyy kliinisen annostason ylittävillä annoksilla. Tätä vaikutusta ei ole tavattu ihmisellä.

Latanoprosti todettiin inaktiiviseksi bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomiberraatioita *in vitro*. Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin F_{2α}-prostaglandiinilla (elimistön oma prostaglandiini), mikä osoittaa, että kyseessä on luokkavaikutus.

Rotilla tehdyt solun sisään ohjelmoitua DNA:n korjausmekanismia (unscheduled DNA synthesis) koskevat ylimääräiset *in vitro* / *in vivo* -mutageenisuustestit olivat negatiivisia ja osoittavat, ettei latanoprosti ole mutageeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset olivat negatiivisia.

Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa laskimonsisäisesti annettu

latanoprostin (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk) ei havaittu aiheuttavan alkiotoksisuutta. Se vaikutti kuitenkin letaalisti kaniinin alkioihin, kun annos oli vähintään 5 mikrog/kg vuorokaudessa.

Latanoprostin 5 mikrog/kg:n vuorokausiannos (noin 100-kertainen kliiniseen annokseen verrattuna) aiheutti merkittävää alkio- ja sikiötoksisuutta, jolle oli ominaista myöhäisen resorption ja keskenmenojen lisääntynyt ilmaantuvuus ja sikiöpainon aleneminen.

Teratogeenisuusriskiä ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Bentsalkoniumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (E339i)
Vedetön dinatriumfosfaatti (E339ii)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että sakkautumista tapahtuu, kun tiomersaalia sisältäviä silmätippoja sekoitetaan Latanoprost Pfizer-valmisteen kanssa. Tällaisia lääkevalmisteita käytettäessä eri silmätippojen antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pullo:
3 vuotta

Avattu pullo: 4 viikkoa.

6.4 Säilytys

Ennen avaamista: säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Avattu pakkaus: säilytä alle 25 °C:ssa. Käytä 4 viikon kuluessa (ks. kohta 6.3).

Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyeteeninen tippapullo (5 ml), jossa on kierrekorkki ja polyeteeninen suojakorkki (sinetöity).

Yksi tippapullo sisältää 2,5 ml silmätippaliuosta, mikä vastaa noin 80:aa liuostippaa.

Pakkauskoot: 1, 3 tai 6 tippapulloa, joissa on jokaisessa 2,5 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.11.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.6.2018