

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Latanoprost Actavis 50 mÍkróg/ml augndropar, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af augndropalausn inniheldur 50 mÍkrógrömm latanoprost.

Einn dropi inniheldur um það bil 1,5 mÍkróg latanoprost.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Benzalkonklóríð 0,2 mg/ml

Fosföt 6,43 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn (augndropar).

Lausnin er tær, litlaus vökví.

pH 6,4-7,0.

Osmósupéttni 240-290 mOsm/kg.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Lækkun augnþrýstings (intraocular pressure (IOP)) hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) og hækkaðan augnþrýsting.

Lækkun augnþrýstings hjá börnum með hækkaðan augnþrýsting og barnagláku.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

*Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir):*

Ráðlögð meðferð er einn augndropi í sjúka augað/augun einu sinni á sólarhring.

Hámarksverkun næst ef Latanoprost Actavis er notað að kvöldi.

Ekki má nota Latanoprost Actavis oftar en einu sinni á sólarhring, því sýnt hefur verið fram á að ef lyfið er notað oftar dregur það úr þrýstingslækkandi verkun í auga.

Ef einn skammtur gleymist skal halda meðferðinni áfram og nota næsta skammt eins og venjulega.

## Lyfjagiöf

Svo sem við á um alla augndropa er mælt með því að þrýst sé á tárpokann, við neflæga augnkrókinn, í eina mínútu, til að koma í veg fyrir hugsanlegt altækt (systemic) frásog. Þetta skal gert strax og lyfinu hefur verið dreypt í auga.

Fjarlægð augnlinsu áður en dropanum er dreypt í augað. Linsuna má setja aftur í augað eftir 15 mínútur.

Ef bera á fleiri en eitt lyf í auga skulu minnst fimm mínútur líða á milli.

### *Börn:*

Latanoprost Actavis augndropa má nota hjá börnum í sömu skömmtum og hjá fullorðnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá fyrirburum (meðganga styttri en 36 vikur). Upplýsingar um börn <1 árs eru mjög takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Latanoprost Actavis getur smám saman breytt augnlit með því að auka á brúnt litarefni í lithimnu.

Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúkling um að augnlitur geti breyst varanlega.

Meðferð á öðru auga eingöngu getur valdið því að lithimnur augna verði varanlega mislitar.

Þessi breyting á augnlit hefur einkum sést hjá sjúklingum með blandaðan lit í lithimnu, þ.e. blá-brúnan, grá-brúnan, gul-brúnan og græn-brúnan. Þessi breyting byrjar venjulega á fyrstu 8 mánuðum meðferðar, mjög sjaldan á 2. eða 3. ári, og þær hafa ekki sést eftir 4. ár meðferðar. Framvindhraði á litun lithimunnar minnkar þegar fram líður og er stöðugur á 5. ári. Áhrif á auknu litarefni eftir 5 ár hafa ekki verið rannsökuð. Í opinni rannsókn á öryggi latanoprosts, sem stóð í 5 ár, sást litun á lithimnu hjá 33% sjúklinga (sjá kafla 4.8). Litabreyting í lithimnu er yfirleitt óveruleg og oft ekki merkjanleg við venjulega skoðun. Tíðnin hjá sjúklingum með blandaðan lit í lithimnu var á bilinu 7 til 85% og tíðnin var hæst hjá þeim sem hafa gul-brúnar lithimnur. Hjá sjúklingum með einsleit blá augu hefur ekki orðið vart neinna breytinga og hjá sjúklingum með einsleit grá, græn eða brún augu hefur þessi breyting mjög sjaldan sést.

Í langtíma áhorfsrannsókn á börnum þar sem aukning litarefnis í auga var metin meðal sjúklinga með barnagláku kom dökknun lithimnu og staðbundin litun lithimnu fram í lítillega meiri mæli hjá sjúklingum sem útsettir voru fyrir latanoprosti samanborið við þá sem ekki voru útsettir (sjá kafla 5.1).

Litabreytingin er vegna aukins melaníns í sortufrumum (melanocytes) í lituuppistöðu (stroma iridis) en ekki vegna fjölgunar á sortufrumum. Brúna litabreytingin dreifist venjulega jafnt (concentrically) umhverfis ljósopið að mörkum augans sem um ræðir, en öll lithimnan eða hlutar hennar geta orðið brúnleitari. Frekari aukningar á brúnum lit í lithimnu hefur ekki orðið vart eftir að meðferð er hætt. Í klínískum rannsóknum hafa hingað til ekki sést nein tengsl þessa við nokkur einkenni eða meinafræðilegar breytingar.

Hvorki fæðingarblettir né freknur í lithimnu hafa breyst við meðferðina. Í klínískum rannsóknum hefur ekki orðið vart við uppsöfnun litarefnis í bjálkaneti (trabecular meshwork) eða annars staðar í forhólfi augans. Á grundvelli 5 ára klínískrar reynslu hefur ekki verið sýnt fram á að aukning litarefnis í lithimnu hafi einhverjar neikvæðar, klínískar afleiðingar og halda má notkun Latanoprost Actavis áfram þótt aukning litarefnis í lithimnu fylgi í kjölfarið. Hinsvegar skal fylgjast reglulega með sjúklingum og hætta má meðferð gerist þess þörf.

Takmörkuð reynsla er af notkun Latanoprost Actavis við langvarandi þrönghornsgláku, gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) hjá sjúklingum með gerviaugastein og við litgláku (pigmentary glaucoma).

Engin reynsla er af notkun Latanoprost Actavis við bólgu- og nýæðamyndunargláku eða bólgusjúkdómum í augum. Latanoprost Actavis hefur engin eða mjög lítil áhrif á ljósopið, en engin reynsla er við bráðatilvik þrönghornsgláku. Þess vegna er ráðlagt að nota Latanoprost Actavis með varúð í slíkum tilvikum, þar til frekari reynsla liggur fyrir.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr rannsóknum hvað varðar notkun Latanoprost Actavis á tímabilinu fyrir skurðaðgerð vegna drers á auga. Nota skal Latanoprost Actavis með varúð handa þessum sjúklingum.

Nota skal Latanoprost Actavis með varúð hjá sjúklingum með sögu um glæruáblástur (herpetic keratitis) og skal forðast notkun ef um er að ræða virkan glæruáblástur af völdum herpes simplex veiru (herpes simplex keratitis) og hjá sjúklingum með sögu um endurkomu glæruáblásturs sem sérstaklega tengist prostaglandinhliðstæðum.

Greint hefur verið frá sjónudepilsbjúg (macular oedema) (sjá kafla 4.8) einkum hjá sjúklingum sem ekki eru með augastein (aphakic), sjúklingum með gerviaugastein og rífið baklægt augasteinshýði (torn posterior lens capsules) eða eru með fremrihóflslinsu og hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti hvað varðar blöðrusjónudepilsbjúg (cystoid macular oedema) (eins og sykursýkissjónukvilla (diabetic retinopathy) og æðastíflun í sjónu (retinal vein occlusion)).

Nota skal Latanoprost Actavis með varúð hjá sjúklingum sem ekki eru með augastein (aphakic), sjúklingum með gerviaugastein og rífið baklægt augasteinshýði (torn posterior lens capsules) eða eru með fremrihóflslinsu og hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti hvað varðar blöðrusjónudepilsbjúg (cystoid macular oedema).

Nota má Latanoprost Actavis með varúð handa sjúklingum með þekkta áhættuþætti lithimnubólgu/æðahjúpsbólgu (iritis/uveitis).

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með astma en eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilfelli versunar astma og/eða mæði. Astmasjúklinga skal því meðhöndla með varúð, þar til frekari reynsla liggur fyrir, sjá einnig 4.8.

Sést hefur breyttur húðlitur umhverfis auga og hefur yfirleitt verið um að ræða japanska sjúklinga. Reynsla hingað til sýnir að breyttur húðlitur umhverfis auga er ekki varanlegur og hefur í sumum tilvikum gengið til baka þrátt fyrir áframhaldandi meðferð með Latanoprost Actavis.

Latanoprost getur smám saman breytt augnhárum og fingerðum hárum (vellus hair) á auganu sem meðhöndlað er og á svæðum þar í kring. Breytingarnar eru m.a. að augnhárin lengjast, þykkna, dökkna, þeim fjölga og þau geta vaxið í ranga átt. Breytingar á augnhárum ganga til baka þegar meðferð er hætt.

#### *Bensalkónklóríð*

Latanoprost Actavis augndropar innihalda rotvarnarefnið bensalkónklóríð sem oft er notað sem rotvarnarefni í augnlyf. Greint hefur verið frá því að bensalkónklóríð valdi ertingu í auga, einkennum um augnþurrk og mögulegum áhrifum á tárafilmuna og yfirborð hornhimnu. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með augnþurrk og sjúklingum vegna þess að hornhimnan er viðkvæm. Við langtímanotkun skal fylgjast með sjúklingum.

Bensalkónklóríð getur sogast inn í mjúkar augnlinsur og breytt lit þeirra. Fjarlægja skal augnlinsurnar fyrir notkun lyfsins og setja þær aftur í 15 mínútum eftir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

#### *Börn*

Upplýsingar um öryggi og verkun hjá aldurshópnum <1 árs eru mjög takmarkaðar (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá fyrirburum (meðgangna styttri en 36 vikur).

Hjá börnum frá 0 til <3 ára sem aðallega eru með meðfædda gláku (primary congenital glaucoma) er aðgerð (t.d. síuvefsskurður (trabeculotomy)/opnun framhólfshorns auga (goniotomy)) enn fyrsti valkostur við meðferð.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Afgerandi upplýsingar um milliverkanir við lyf liggja ekki fyrir.

Greint hefur verið frá mótsagnarkenndum áhrifum á lækun augnþrýstings eftir samtímis gjöf tveggja prostaglandínhliðstæðna í auga. Því er ekki ráðlagt að nota tvö eða fleiri prostaglandín eða prostaglandín hliðstæður samtímis.

##### *Börn*

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Öryggi við notkun þessa lyfs hjá þunguðum konum hefur ekki verið staðfest. Lyfhrifin geta hugsanlega verið skaðleg hvað varðar meðgöngu, fóstur og nýbura. Því á ekki að nota Latanoprost Actavis á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Latanoprost og umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk og konur með barn á brjósti eiga því annað hvort ekki að nota lyfið eða hætta brjóstgjöf.

Frjósemi:

Latanoprost hefur hvorki áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs bifreiða og notkunar véla

Eins og við á um önnur augnlyf getur notkun augndropa valdið tímabundinni þokusjón. Sjúklingar skulu ekki aka eða nota vélar fyrir en þetta hefur gengið til baka.

#### 4.8 Aukaverkanir

Flestar aukaverkanir sem vart hefur orðið við tengjast augunum. Í opinni rannsókn á öryggi latanoprosts, sem stóð í 5 ár, sást litun á lithimnu hjá 33% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Aðrar aukaverkanir í augum voru yfirleitt skammvinnar og komu fyrir eftir skammtagjöf.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1.000$ ,  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:</i>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mjög sjaldgæfar                                          | Glæruáblástur (herpetic keratitis).                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Taugakerfi</i>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                          | Höfuðverkur*, sundl*.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Augu:</i>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mjög algengar                                            | Aukning litarefnis í lithimnu; vægt til í meðallagi aukin blóðsókn í táru, erting í auga (bruni, kornatilfinning (grittiness), kláði, sviði og tilfinning fyrir aðskotahlut í auga); breytingar á augnhárum og fingerðum hárum á augnloki (aukin lengd, þykkt, litun og fjöldi augnhára). |
| Algengar                                                 | Dílótt glærubólga (punctate keratitis), yfirleitt án einkenna; hvarmabólga; augnverkur; ljósnæmi, tárubólga*.                                                                                                                                                                             |
| Sjaldgæfar                                               | Bjúgur á augnlokum, þurrkur í augum, glærubólga*, þokusýn, sjónudepilsbjúgur, þ.m.t. blöðru-sjónudepilsbjúgur (cystoid macular oedema)*, æðahjúpsbólga*.                                                                                                                                  |
| Mjög sjaldgæfar                                          | Litubólga*; glærubjúgur; glærufleiður; bjúgur kringum augu, innhverfing augnhára*, tvísett augnhár (distichiasis), blaðra í lithimnu*§, staðbundin húðviðbrögð á augnlokum, dökkun húðar á augnlokum, blöðrusóttarlíki í augnslímhúð (pseudopemphigoid of ocular conjunctiva)*§.          |
| Koma örsjaldan fyrir                                     | Breytingar í kringum augað (periorbital) og augnloki sem valda dýpkun á augnloksskoru (eyelid sulcus).                                                                                                                                                                                    |
| <i>Hjarta</i>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sjaldgæfar                                               | Hjartaöng; hjartsláttarónot*.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Koma örsjaldan fyrir                                     | Östöðug hjartaöng.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sjaldgæfar                                               | Astmi*; mæði*.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mjög sjaldgæfar                                          | Versnun astma.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Meltingarfæri</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sjaldgæfar                                               | Ógleði, uppköst                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Húð og undirhúð</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sjaldgæfar                                               | Útbrot.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mjög sjaldgæfar                                          | Kláði.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Stoðkerfi og bandvefur</i>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sjaldgæfar                                               | Vöðvaverkir*, liðverkir*.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Koma örsjaldan fyrir                                     | Brjóstverkur*.                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu

§ Tíðni fyrir þessar aukaverkanir er ákvörðuð skv. þrenningarreglu (The Rule of 3).

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Engar upplýsingar.

Örsjaldan hefur verið greint frá kölkun í hornhimnu í tengslum við notkun augndropa sem innihalda fosfat hjá sumum sjúklingum með verulegar skemmdir á hornhimnu.

#### Börn

Í tveimur klínískum skammtímarannsóknum ( $\leq 12$  vikur) hjá 93 börnum (25 og 68) var aukaverkanamynstur svipað og sést hefur hjá fullorðnum og ekki varð vart við neinar nýjar aukaverkanir.

Þar að auki var aukaverkanamynstur í þessum skammtímarannsóknum eins í öllum undirhópum barna (sjá kafla 5.1). Aukaverkanir sem komu oftast fram hjá börnum en fullorðnum eru: Nefkoksbólga og hiti.

Í langtíma áhorfsrannsókn á 115 börnum var öryggissnið í samræmi við það sem greint var frá í fyrri rannsóknum á börnum og engar nýjar aukaverkanir komu fram (sjá kafla 5.1).

#### Fosföt:

Örsjaldan kemur fyrir að tilkynnt er um tilfelli af hornhimnukölkun í tengslum við notkun augndropa sem innihalda fosfat hjá sumum sjúklingum með verulegar skemmdir á hornhimnu.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **4.9 Ofskömmtnun**

Burtséð frá augnertingu og blóðsókn í tárur eru engar aðrar aukaverkanir á augu þekktar við ofskömmtnun Latanoprost Actavis.

Ef Latanoprost Actavis er tekið inn fyrir slysi geta eftirfarandi upplýsingar komið að notum:

Eitt glas inniheldur 125 míkrog latanoprost. Meira en 90% umbrotna í fyrstu hringrás um lífur.

Við innrennsli 3 míkrog/kg í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli engum einkennum, en skammtar á bilinu 5,5-10 míkrog/kg ollu ógleði, kviðverkjum, sundli, þreytu, hitaröða og svita.

Latanoprost hefur verið gefið öpum með innrennsli í bláæð í skömmtnum allt að 500 míkrog/kg án mikilla áhrifa á hjarta og æðakerfi þeirra.

Gjöf latanoprosts í bláæð apa hefur verið tengd tímabundnum berkjusamdrætti. Berkjusamdráttur hefur hins vegar ekki komið fram vegna gjafar latanoprosts hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan astma, þegar það var gefið staðbundið í augu í skömmtnum 7 sinnum stærri en ráðlagðir skammtar af Latanoprost Actavis.

Við ofskömmtnum Latanoprost Actavis, skal veita meðferð eftir einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsþrengjandi lyf, prostaglandínhliðstæður ATC-flokkur: S 01 E E 01.

Virka innihaldsefnið latanoprost er prostaglandín  $F_{2\alpha}$  hliðstæða, sem er sértækur prostanoid FP viðtakaörvi, sem dregur úr augnþrýstingi með því að auka útflæði augnvökva.

Lækkun á augnþrýstingi hjá mönnum hefst um 3-4 klst. eftir gjöf og hámarksverkun næst eftir 8-12 klst. Lækkun á augnþrýstingi varir í minnst 24 klst.

Rannsóknir á dýrum og hjá mönnum benda til þess að aðalverkunarháttur lyfsins sé aukið útflæði frá æðahjúpi í hvítu augans, en þó hefur verið greint frá ákveðinni minnkun á útflæðismótstöðu hjá mönnum.

Í undirstöðurannsóknum hefur verið sýnt fram á að Latanoprost Actavis er virkt eitt sér. Að auki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á samsettri notkun. Þar er um að ræða rannsóknir sem sýna fram á að latanoprost er virkt við samtímis notkun með beta-adrenvirkum blokkum (timolol). Skammtíma rannsóknir (ein eða tvær vikur) benda til þess að verkun latanoprosts sé samleggjandi við samtímis notkun adrenvirkra örva (dipivalyl adrenalín), carboanhydrasahemla til inntöku (acetazolamid) og alla vega að hluta til samleggjandi við kólinvirka örva (pilocarpin).

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að latanoprost hefur ekki marktæk áhrif á myndun augnvökva. Sýnt hefur verið fram á að latanoprost hefur ekki áhrif á blóð-augnvökvaþröskuld.

Latanoprost hefur engin eða sama sem engin áhrif á blóðrás innan augans þegar það er notað í klínískum skömmtum í öpum. Hins vegar getur orðið væg til í meðallagi mikil blóðsókn í táru eða hvítuhýði við staðbundna meðferð.

Langtímameðferð með latanoprosti á augum apa, sem höfðu sætt linsuútdrætti (extracapsular lens extraction), hafði ekki áhrif á æðar í sjónu. Sýnt hefur verið fram á þetta með flúrskímandi æðamyndatöku (angiography).

Latanoprost hefur ekki valdið flúrskímandi leka í afturhólfi í augum manna með gerviaugastein eftir meðferð í skamman tíma.

Í klínískum skömmtum hefur latanoprost hvorki marktæk lyfhrif á hjarta og æðakerfi né á öndunarferi.

### Börn

Sýnt var fram á verkun *Latanoprost Actavis* hjá börnum  $\leq 18$  ára í 12 vikna tvíblindri klínískri rannsókn þar sem latanoprost var borið saman við tímólól hjá 107 sjúklingum sem greinst höfðu með hækkaðan augnþrýsting og barnagláku. Fyrir nýfædd börn þurfti meðganga að hafa verið a.m.k. 36 vikur. Sjúklingarnir fengu annað hvort latanoprost 50 µg/ml einu sinni á sólarhring eða tímólól 0,5% (einnig var hægt að velja 0,25% fyrir sjúklinga yngri en 3 ára) tvisvar á sólarhring. Aðalendapunktur fyrir verkun var meðallækkun augnþrýstings frá upphafi rannsóknar til 12. viku hennar. Meðallækkun augnþrýstings var svipuð hjá hópnum sem fengu latanoprost og tímólól. Í öllum aldurshópum sem rannsakaðir voru (0 til < 3 ára, 3 til < 12 ára og 12 til 18 ára) var meðallækkun augnþrýstings við 12. viku hjá hópnum sem fékk latanoprost svipuð og hjá hópnum sem fékk tímólól. Hins vegar byggðust niðurstöður varðandi verkun hjá aldurshópnum 0 til < 3 ára aðeins á 13 sjúklingum sem fengu latanoprost og engin verkun sem skipti máli sást hjá þeim 4 sjúklingum sem voru í aldurshópnum 0 til < 1 árs. Engin gögn liggja fyrir um notkun hjá fyrirburum (meðganga styttri en 36 vikur).

Lækkun augnþrýstings hjá þeim undirhópi sjúklinga sem var með meðfædda gláku/barnagláku (PCG) var eins hjá hópnum sem fengu latanoprost og tímólól. Niðurstöður fyrir þann undirhóp sjúklinga sem ekki var með PCG (t.d. gleiðhornsbarnagláku (juvenile open angle glaucoma) og gláku hjá þeim sem ekki eru með augastein (aphakic glaucoma)) voru svipaðar og hjá PCG undirhópnum.

Verkun á augnþrýsting sást eftir fyrstu viku meðferðar (sjá töflu) og hélst hún allan 12 vikna rannsóknartímann, eins og hjá fullorðnum.

**Tafla: Lækkun augnþrýstings (mmHg) við 12. viku í hópum sem fengu virka meðferð og greiningu í upphafi**

|                                                       | Latanoprost<br>N=53 | Tímólól<br>N=54  |                 |                  |
|-------------------------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Meðalgildi í upphafi (SE)                             | 27,3 (0,75)         | 27,8 (0,84)      |                 |                  |
| Meðalbreyting frá upphafi í viku 12 <sup>†</sup> (SE) | -7,18 (0,81)        | -5,72 (0,81)     |                 |                  |
| <i>p</i> -gildi samanborið við tímólól                | 0,2056              |                  |                 |                  |
|                                                       | PCG<br>N=28         | Ekki PCG<br>N=25 | PCG<br>N=26     | Ekki PCG<br>N=28 |
| Meðalgildi í upphafi (SE)                             | 26,5 (0,72)         | 28,2 (1,37)      | 26,3 (0,95)     | 29,1 (1,33)      |
| Meðalbreyting frá upphafi í viku 12 <sup>†</sup> (SE) | -5,90<br>(0,98)     | -8,66 (1,25)     | -5,34<br>(1,02) | -6,02 (1,18)     |
| <i>p</i> -gildi samanborið við tímólól                | 0,6957              | 0,1317           |                 |                  |

SE: staðalskekkja

<sup>†</sup>Aðlagð mat byggt á samvikagreiningu (analysis of covariance ; ANCOVA).

Tvær langtíma öryggisrannsóknir, sem voru ekki inngrípsrannsóknir, voru framkvæmdar eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) og voru hannaðar til að lýsa tíðni aukningar litarefnis í auga við eftirfylgni í alls 10 ár með því að sameina gögn sem safnað var í 3 ár meðan rannsóknin stóð yfir og 7 ár meðan eftirfylgnirannsóknin stóð yfir meðal barna með gláku eða hækkaðan augnþrýsting. Alls voru 115 sjúklingar færðir úr upprunalegu rannsókninni og voru hluti af þýðinu sem var greint til fulls. Sjúklingar sem uppfylltu skilyrðin til að taka þátt í rannsókninni (< 18 ára) var skipt í 3 hópa: 76 sjúklingar í hópnum sem fékk latanoprost (fengu samfellda meðferð með latanoprost í  $\geq 1$  mánuð); 1 sjúklingur í hópnum sem fékk prostaglandínhlíðstæðu annarri en latanoprost (fékk samfellda meðferð með prostaglandínhlíðstæðu annarri en latanoprost í  $\geq 1$  mánuð); og 38 sjúklingar í hópnum sem fengu ekki prostaglandínhlíðstæðu (fengu ekki samfellda meðferð með prostaglandínhlíðstæðu í  $\geq 1$  mánuð). Niðurstöður rannsóknarinnar gáfu til kynna að aukning litarefnis í auga komi aðeins fram hjá litlum fjölda sjúklinga í báðum meðferðarhópum en tíðnin var hærri í hópnum sem fékk latanoprost en í hópnum sem fékk ekki prostaglandínhlíðstæðu. Tíðni aukningar litarefnis í augnhárum var 4,5% á móti 0%, og tíðni aukningar litarefnis í auga var 6,0% á móti 3,0% í hópnum sem fékk latanoprost annars vegar og hópnum sem fékk ekki prostaglandínhlíðstæðu hins vegar. Tíðni (á hver 100 sjúklingaár) aukningar litarefnis í auga var lág og sambærileg í báðum meðferðarhópum: lenging augnhára 2,53 á móti 3,35; aukning litarefnis í lithimnu 0,92 á móti 0,42; og aukning litarefnis í augnhárum 0,69 á móti engu.

Engar alvarlegar aukaverkanir töldust tengjast rannsóknarmeðferðinni. Meirihluti aukaverkana sem komu fram eftir að meðferð hófst og greint var frá tengdust augum og þær voru mestmegnis vægar og voru algengari í hópnum sem fékk latanoprost en í hópnum sem fékk ekki prostaglandínhlíðstæðu. Engin klínískt marktæk öryggisvandamál eða ný öryggisvandamál/ólík tíðni aukaverkana komu fram samanborið við fyrirbyggjandi öryggisupplýsingar. Í heildina var tíðni öryggisendapunkta sem náðust í þessari rannsókn sambærileg við tíðni aukaverkana sem greint var frá í fyrri barnarannsóknum.

## 5.2 Lyfjahvörf

Latanoprost (mólpungi 432,58) er ísóprópýlester forlyf, sem er óvirkt sem slíkt, en eftir vatnsrof í latanoprostsýruna verður það líffræðilega virkt.

Forlyfið frásogast vel í gegnum hornhimnu og allt lyfið sem berst í augnvökvann, verður fyrir vatnsrofi þegar það fer um hornhinnuna.



Rannsóknir á mönnum benda til þess að hámarkspéttni í augnvökva náist um 2 klst. eftir staðbundna gjöf. Eftir staðbundna gjöf hjá öpum dreifist latanoprost fyrst og fremst í forhólf augans, táru og augnlok. Einungis mjög lítill hluti lyfsins berst í aftasta hlutann.

Latanoprostsýra umbrotnar nánast ekkert í auganu. Aðalumbrot eiga sér stað í lifur. Helmingunartími í plasma er 17 mínútur hjá mönnum. Aðalumbrotsefnin, 1,2-dinor og 1,2,3,4 tetranor umbrotsefnin, hafa enga eða mjög litla líffræðilega virkni í dýrarrannsóknum og skiljast aðallega út í þvagi.

### Börn

Plasmaþéttni latanoprostsýru var rannsökuð í opinni rannsókn á lyfjahvörfum hjá 22 fullorðnum og 25 börnum (nýfæddum til < 18 ára) með hækkaðan augnþrýsting og gláku. Allir aldurshópar fengu latanoprost 50 µg/ml, einn dropa á sólarhring í hvort auga í að lágmarki 2 vikur. Altæk útsetning fyrir latanoprost-sýru var u.þ.b. 2 sinnum meiri hjá börnum á aldrinum 3 til < 12 ára og 6 sinnum meiri hjá börnum < 3 ára en hjá fullorðnum, en þess var gætt að útsetning væri talsvert neðan við þá útsetningu sem veldur almennum aukaverkunum (sjá kafla 4.9). Miðgildi þess tíma sem þurfti til að ná hámarkspéttni í plasma var 5 mínútur eftir lyfjagjöf hjá öllum aldurshópum. Miðgildi helmingunartíma í plasma var stutt (< 20 mínútur), var eins hjá börnum og fullorðnum og olli ekki altækri uppsöfnun latanoprosts við stöðuga þéttni.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif latanoprosts í augum sem og altæk (systemic) eituráhrif þess hafa verið rannsökuð í nokkrum dýrategundum. Venjulega þolist latanoprost vel og öryggismörk á milli klínískra skammta í augu og altækra (systemic) eituráhrifa eru minnst 1.000-föld. Sýnt hefur verið fram á að stórir skammtar af latanoprosti, um 100-faldir klínískir skammtar/kg líkamsþunga, sem gefnir voru öpum, án svæfingar, í bláæð, auka öndunartíðnina sem sennilega endurspeglar skammvinnan berkjusamdrátt. Latanoprost hefur ekki reynst ofnæmisvaldandi í dýrarrannsóknum.

Hvorki hafa komið fram eituráhrif í auga við skammta allt að 100 míkrog/auga/dag hjá kaninum né öpum (klínískir skammtar eru um 1,5 míkrog/auga/dag). Latanoprost veldur hins vegar litabreytingu í lithimnu apa.

Litabreyting augna er að öllum líkindum vegna örvunar á melanínframleiðslu í sortufrumum lithimnu, án frumufjölgunar. Litabreyting í lithimnu getur verið varanleg.

Langtíma rannsóknir á eiturverkunum á augu benda til þess að notkun latanoprosts 6 míkrog/auga/dag valdi aukinni hvarmaglufu (palpebral fissure). Þessi áhrif eru afturkræf og koma fram við skammta sem eru stærri en klínískir skammtar. Þessi áhrif hafa ekki sést hjá mönnum. Latanoprost hefur ekki haft í för með sér stökkbreytingar í afturkræfum prófunum í bakteríum, gena stökkbreytandi prófunum í eitilæxlum músa og í smákjörnum músa. Breytingar á litningum hafa komið fram í rannsóknum á eitilfrumum manna í *in vitro* rannsóknum. Svipaðar breytingar hafa komið fram af völdum prostaglandín  $F_{2\alpha}$  sem er náttúrulegt prostaglandín, sem bendir til þess að þetta séu breytingar sem fylgja þessum flokki efna.

Frekari rannsóknir á stökkbreytingum í *in vitro/in vivo* óskráðri DNA nýmyndun í rottum voru neikvæðar og benda til þess að latanoprost valdi ekki stökkbreytingum. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lyfsins í músum og rottum reyndust neikvæðar.

Latanoprost hefur hvorki áhrif á fíjósemi karldýra né kvendýra í dýrarrannsóknum. Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísa rotta komu ekki fram neinar eiturverkanir á fósturvísi við gjöf latanoprosts í bláæð (5, 50 og 250 míkrog/kg/dag). Latanoprost olli hins vegar banvænni eiturverkun á fósturvísa kanína við skammta sem voru 5 míkrog/kg/dag eða stærri.

Skammturinn 5 mikróg/kg/dag (um 100-faldur klínískur skammtur) olli umtalsverðum eiturverkunum á fósturvísi/fóstur, sem einkenndist af aukinni tíðni síðbúinnar visnunar (resorption) og fósturláts svo og minni fósturþunga.

Þess hefur ekki orðið vart að lyfið valdi vansköpun.

## **6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Benzalkonklóríð  
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat  
Tvínatríumhýdrógenfosfat  
Natríumklóríð  
Hreinsað vatn.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að útfelling verður þegar augndropum sem innihalda thiomersal er blandað við Latanoprost Actavis. Ef slík lyf eru notuð, skal gefa augndropana með minnst 5 mínútna millibili.

### **6.3 Geymsluþol**

Geymsluþol: 2 ár.

Geymsluþol eftir að glasið er opnað: 4 vikur.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við 2°C - 8°C.

Geymið glasið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Fyrnist 4 vikum eftir að glasið er fyrst opnað, jafnvel þó að eitthvað sé eftir af því.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

LDPE-glas með HDPE-skrúftappa.

Í hverju dropaglassi eru 2,5 ml af augndropum, lausn sem jafngildir um það bil 80 dropum af lausninni.

Pakkningastærðir: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/08/090/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júlí 2009.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. október 2014.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. september 2026.