

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xalatan 50 míkrog/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af augndropum inniheldur 50 míkrog latanoprost.

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Inniheldur rotvarnarefnið bensalkónklóríð 0,2 mg/ml.

Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339i) 7,70 mg/ml.

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat (E339ii) 1,55 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn.

Lausnin er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lækkun hækkaðs augnþrýstings (intraocular pressure (IOP)) hjá fullorðnum sjúklingum með gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) og hækkaðan augnþrýsting (að meðtöldum öldruðum).

Lækkun hækkaðs augnþrýstings hjá börnum með hækkaðan augnþrýsting og barnagláku.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir):

Ráðlögð meðferð: einn augndropi í sjúka augað/augun einu sinni á sólarhring. Hámarksverkun næst ef Xalatan er notað að kvöldi.

Ekki má nota Xalatan oftari en einu sinni á sólarhring, þar sem sýnt hefur verið fram á að ef lyfið er notað oftari dregur það úr þrýstingslækkandi verkun í auga.

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

Börn

Xalatan augndropa, lausn má nota hjá börnum í sömu skömmtum og hjá fullorðnum. Engin gögn liggja fyrir um notkun hjá fyrirburum (meðganga styttri en 36 vikur). Gögn um börn yngri en 1 árs eru mjög takmörkuð (sjá kafla 5.1).

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 augnlínu áður en dropanum er dreypt í augað. Linsuna má setja aftur í augað 15 mínútum eftir að dropanum hefur verið dreypt í augað.

Ef nota á fleiri en eitt lyf í auga skal það gert með minnst fimm mínútna millibili.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Breyting á litarefni í lithimnu

Xalatan 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 fjögur meðferðarár. Framvinduhraði á litun lithimnunnar minnkar þegar fram líður og er stöðugur eftir 5 ár. Áhrif á auknu litarefni eftir 5 ár hafa ekki verið rannsökuð. Í opinni rannsókn á öryggi latanoprost, 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 lítilla 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 Xalatan 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 Xalatan við langvarandi þrönghornsgláku, gleiðhornsgláku (open angle glaucoma) hjá sjúklingum með gerviaugastein og við litgláku (pigmentary glaucoma).

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

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

Nota skal Xalatan 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). Einnig skal forðast notkun Xalatan 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 (diabetes retinopathy) og æðastíflun í sjónu (retinal vein occlusion)). Nota skal Xalatan 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 Xalatan 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 versnunar 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 Xalatan.

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.

Rotvarnarefni

Xalatan inniheldur bensalkónklóríð, sem er algengt rotvarnarefni í augnlyfjum. Enginn munur er á aukaverkunum hjá börnum og fullorðnum miðað við þau takmörkuðu gögn sem til staðar eru. Almennt séð eru þó augu barna viðkvæmari fyrir áreiti og sýna sterkari viðbrögð en augu fullorðinna. Erting getur haft áhrif á meðferðarhæðni barna. 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 þar sem hornhimnan er viðkvæm. Við langtímanotkun skal fylgjast með sjúklingum.

Augnlinsur

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

Börn

Gögn um verkun og öryggi við notkun hjá börnum yngri en 1 árs eru mjög takmörkuð (sjá kafla 5.1). Engin gögn liggja fyrir um notkun hjá fyrirburum (meðganga styttri en 36 vikur).

Hjá börnum á aldrinum 0 til < 3 ára, sem aðallega eru með meðfædda gláku (primary congenital glaucoma, PCG) er aðgerð (t.d. síuvefsskurður (trabeculotomy)/opnun framhólfshorns auga (goniotomy)) enn fyrsti meðferðarkostur.

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 samhliða gjöf tveggja prostaglandín hliðstæðna í auga. Því er ekki ráðlagt að nota tvö eða fleiri prostaglandín eða prostaglandín hliðstæður samhliða.

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 ætti ekki að nota Xalatan á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Latanoprost og umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólki 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

Xalatan hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Eins og við á um önnur augnlyf getur notkun augndropa valdið tímabundinni þokusjón. Sjúklingar eiga ekki að vera á ferli í umferðinni eða stjórna vélum fyrr en sjónin er orðin eðlileg aftur.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á öryggisupplýsingum

Flestar aukaverkanir sem vart hefur orðið við tengjast augunum. Í opinni rannsókn á öryggi latanoprost, 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.

b. Listi yfir aukaverkanir

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

Lífæraflokkur	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra				Glæruáblástur (herpetic keratitis)*§.	
Taugakerfi			Höfuðverkur*, sundl*.		
Augu	Aukning litarefnis í lithimnu, vægt til í meðallagi	Dílótt glærubólga (punctate keratitis), yfirleitt án einkenna, hvarmabólga,	Bjúgur á augnlokum, þurrkur í augum, glærubólga*,	Litubólga*, glærubjúgur*, glærufleiður, bjúgur kringum	Breytingar í kringum augað (periorbital)

Líffæraflokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000	Koma örsjaldan fyrir <1/10.000
	aukin blóðsókn í tárú, erting í auga (bruni, kláði, kornatilfinning, sviði og tilfinning fyrir aðskotahlut í auga), breytingar á augnhárum og fíngerðum hárum (aukin lengd, þykkt, litur og fjöldi).	augnverkur, ljósfælni, tárubólga*.	þokusýn, sjónudepilsbjúgur, þ.m.t. blöðru- sjónudepilsbjúgur (cystoid macular oedema)*, æðahjúpsbólga.*	augu, innhverfing augnhára*, tvísett augnhár (distichiasis), blaðra í lithimnu*§, staðbundin húðviðbrögð á augnlokum, dökkun húðar á augnlokum, blöðrusóttarlíki í augnslímhúð (pseudopemphig oid of ocular conjunctiva)*§.	og augnloki sem valda dýpkun á augnloks- skoru (eyelid sulcus).
Hjarta			Hjartaöng, hjartsláttarónot*.		Óstöðug hjartaöng.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Astmi*, mæði*.	Versnun astma.	
Meltingarfæri			Ógleði*, uppköst*		
Húð og undirhúð			Útbrot.	Kláði.	
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaverkir*, liðverkir*.		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Brjóstverkur*.		

* Aukaverkanir sem komu fram eftir markaðssetningu

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

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

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Engar upplýsingar.

d. Börn

Í tveimur klínískum skammtímarannsóknum (≤12 vikur) á 93 börnum (annars vegar 25 og hins vegar 68) var öryggissnið svipað og sést hefur hjá fullorðnum og ekki varð vart við neinar nýjar aukaverkanir. Þar að auki voru öryggissniðin í þessum skammtímarannsóknum eins í öllum undirhópum barna (sjá kafla 5.1). Nefkoksbólga og hiti voru algengari hjá börnum en fullorðnum.

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).

Tilkynning aukaverkana

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.

4.9 Ofskömmtum

Einkenni

Burtséð frá augnertingu og blóðsókni í tárur eru engar aðrar aukaverkanir á augu þekktar við ofskömmtum Xalatan.

Meðferð

Ef Xalatan 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 lifur. 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, hitaroða og svita. Latanoprost hefur verið gefið öpum með innrennsli í bláæð í skömmtum 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 skömmtum 7 sinnum stærri en ráðlagðir skammtar af Xalatan.

Við ofskömmtum Xalatan, skal veita meðferð eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Augnlyf; glákulyf og ljósopsþrengjandi lyf, prostaglandínhliðstæður.
ATC-flokkur: S 01 EE 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 Xalatan 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 samhliðanotkun með beta-adrenvirkum blokkum (tímólól). Skammtíma rannsóknir (ein eða tvær vikur) benda til þess að verkun latanoprosts sé samleggjandi við samhliðanotkun adrenvirkra örva (dipivalyl adrenalín), carboanhydrasahemla til inntöku (acetazolamid) og alla vega að hluta til samleggjandi við cholinvirka 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 öndunarfæri.

Börn

Sýnt var fram á verkun latanoprosts hjá börnum ≤ 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 míkrogrömm/ml 1 sinni á sólarhring eða tímólól 5 mg/ml (einnig var hægt að velja 2,5 mg/ml 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 eins hjá hópnum sem fengu latanoprost og tímólól. Í öllum aldurshópum sem rannsakaðir voru (0 - <3 ára, 3 - <12 ára og 12 - 18 ára) var meðallækkun augnþrýstings við 12 viku hjá hópnum sem fékk latanoprost sú sama og hjá hópnum sem fékk tímólól. Hins vegar byggðust niðurstöður varðandi verkun hjá aldurshópnum 0 - <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 - <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 og hélst hún allan 12 vikna rannsóknartímann, eins og hjá fullorðnum, sjá töflu.

Tafla: Lækkun augnþrýstings (mmHg) við 12. viku ásamt umdirhópum og greiningu við upphaf rannsóknarinnar

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

SE: staðalskekka

† 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 ≥ 1 mánuð); 1 sjúklingur í hópnum sem fékk prostaglandínhliðstæðu annarri en latanoprost (fékk samfellda meðferð með prostaglandínhliðstæðu annarri en latanoprost í ≥ 1 mánuð); og 38 sjúklingar í hópnum sem fengu ekki prostaglandínhliðstæðu (fengu ekki samfellda meðferð með prostaglandínhliðstæðu í ≥ 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 prostaglandínhliðstæðu. 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 prostaglandínhliðstæðu 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 prostaglandínhliðstæðu. 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 Lyfjahlvörf

Frásög

Latanoprost (mólpungi 432,58) er isopropylester forlyf, sem er óvirkt sem slíkt, en eftir vatnsrofi í latanoprost-sýru verður það líffræðilega virkt.

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

Dreifing

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 litill hluti lyfsins berst í aftasta hlutann.

Umbrot og brotthvarf

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

Börn

Plasmaþéttni latanoprost-sýru var rannsökuð í opinni rannsókn á lyfjahlvörfum á 22 fullorðnum og 25 börnum (nýfæddum til < 18 ára) með hækkaðan augnþrýsting og gláku. Allir aldurshópar fengu latanoprost 50 míkrogrömm/ml 1 dropa á sólarhring í hvort auga í að lágmarki 2 vikur. Altæk útsetning fyrir latanoprostsýru 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 stöðugt ástand.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif latanoprosts í augum sem og altæk eituráhrif þess hafa verið rannsökuð í nokkrum dýrategundum. Venjulega þolist latanoprost vel og öryggismörk á milli klínískra skammta í augu og altækra 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 dýrarannsóknnum.

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

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

Langtíma rannsóknir á eiturverkunum á augu benda til þess að notkun latanoprosts 6 míkróg/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 rannsóknnum á eitilfrumum manna í *in vitro* rannsóknnum. Svipaðar breytingar hafa komið fram af völdum prostaglandin $F_{2\alpha}$ sem er náttúrulegt prostaglandin, 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 frjósemi karldýra né kvendýra í dýrarannsóknnum. Í rannsóknnum á eiturverkunum á fósturvísa rotta komu ekki fram neinar eiturverkanir á fósturvísi við gjöf latanoprosts í bláæð (5, 50 og 250 míkróg/kg/dag). Latanoprost olli hins vegar banvænni eiturverkun á fósturvísa kanína við skammta sem voru 5 míkróg/kg/dag eða stærri.

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

Þess hefur ekki orðið vart að lyfið valdi vansköpun.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Bensalkónklóríð

Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat (E339i)

Vatnsfrítt tvínatríumfosfat (E339ii)

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Áður en umbúðir eru rofnar: 2 ár.

Geymsluþol eftir að dropaglasíð er rofið: 4 vikur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Eftir að glasið er rofið: Notið lyfið innan 4 vikna (sjá kafla 6.3).

Geymið glasið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Augndropaglas (5 ml) úr polyethyleni með skrúftappa og öryggishettu úr polyethyleni.

Í hverju dropaglas 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 við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatis ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 980195 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. júlí 1999.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. ágúst 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. maí 2025.