

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Latanoprost Actavis 50 míkrog/ml augndropar, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af augndropalausn inniheldur 50 míkrogrömm latanoprost.

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

Hjálparefni: Benzalkonklóríð 0,2 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn (augndropar).

Lausnin er tær, litlaus vökvi.

pH 6,4-7,0.

Osmósuþéttni 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.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagðir skammtar handa fullorðnum (þ.m.t. öldruðum):

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 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.

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.

Fjarlægjið 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

Öryggi og verkun lyfsins hefur ekki verið staðfest hjá börnum. Því er ekki mælt með notkun Latanoprost Actavis fyrir börn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, benzalkonklóríði eða einhverju hjálparefnanna.

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. Framvinduhræði 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.

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, bólgusjúkdómum í augum eða meðfæddri gláku. 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.

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 fremrihólflinsu 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 fremrihólfslinsu 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 fíngerðum hárum (vellus hair) á auganu sem meðhöndlað er og á svæðum þar í kring. Breytingarnar eru m.a. að augnhárin lengjast, þykkna, dökkna, þeim fjölgar og þau geta vaxið í ranga átt. Breytingar á augnhárum ganga til baka þegar meðferð er hætt.

Latanoprost Actavis augndropar innihalda rotvarnarefnið benzalkonklóríð en það getur valdið ertingu í auga. Forðist snertingu við mjúkar augnlinsur. Fjarlægjið augnlinsur áður en augndroparnir eru notaðir. Linsurnar má setja í augun á ný 15 mínútum eftir að dropunum hefur verið dreypt í augun (sjá kafla 4.2). Benzalkonklóríð getur valdið mislitun á mjúkum augnlinsum. Tilkynnt hefur verið um punktsár á hornhimnu (punctate keratopathy) og/eða djúp sár á hornhimnu vegna eitrunaráhrifa (toxic ulcerative keratopathy) við notkun benzalkonklóríðs, sem valdið getur ertingu í auga. Þörf er á nákvæmu eftirliti við tíða notkun eða langtímanotkun Latanoprost Actavis hjá sjúklingum með þurrk í augum, og í þeim tilvikum þar sem hornhimnu er stefnt í hættu.

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 lækkun augnþrýstings eftir samtímis gjöf tveggja prostaglandín hliðstæðna í auga. Því er ekki ráðlagt að nota tvö eða fleiri prostaglandín eða prostaglandín hliðstæður samtímis.

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 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.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs bifreiða og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Eins og við á um önnur augnlyf getur notkun augndropa valdið tímabundinni þokusjón.

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 (≥ 1.000 , $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, < 1.000) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Ekki er vitað um tíðni aukaverkana sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins.

<i>Hjarta</i>	
Koma örsjaldan fyrir	Versnandi hjartaöng hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóm.
<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 fíngerðum hárum (aukin lengd, þykkt, litun og fjöldi) (flestar tilkynningar eru hjá fólki af japönskum uppruna).
Algengar	Tímabundið blettaþekjufleiður (punctate epithelial erosions), yfirleitt án einkenna; hvarmabólga; augnverkur.
Sjaldgæfar	Bjúgur á augnlokum, þurrkur í augum, hornhimnubólga, þokusýn og tárubólga.
Mjög sjaldgæfar	Lithimnubólga/æðahjúpsbólga (iritis/uveitis) (kemur einkum fram hjá sjúklingum sem eru með aðra áhættuþætti samfarandi); sjónudepilsbjúgur (macular oedema); glærubjúgur og -fleiður með einkennum; bjúgur kringum augu, rangvöxtur augnhára sem stundum leiðir til ertingar í auga; aukaröð bifhára við op trefjaleppskirtla (meibomian glands) [tvísett augnhár].
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>	
Mjög sjaldgæfar	Astmi, versnun astma og mæði.
<i>Húð og undirhúð</i>	
Sjaldgæfar	Útbrot.
Mjög sjaldgæfar	Staðbundin áhrif á húð augnloka, dökknun húðar umhverfis auga.
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Koma örsjaldan fyrir	Brjóstverkur.
<i>Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins:</i>	
Tíðni ekki þekkt	<i>Taugakerfi:</i> Höfuðverkur, sundl. <i>Hjarta:</i> Hjartsláttarónot. <i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i> Liðverkur, vöðvaverkur.

4.9 Ofskömmtun

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

Ef Latanoprost Actavis er tekið inn fyrir slyzni geta eftirfarandi upplýsingar komið að notum: Eitt glas inniheldur 125 míkróg latanoprost. Meira en 90% umbrotna í fyrstu hringrás um lifur. Innrennsli 3 míkróg/kg í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli engum einkennum, en skammtar á bilinu 5,5-10 míkróg/kg ollu ógleði, kviðverkjum, sundli, þreytu, hitaröða og svita. Latanoprost hefur verið gefið öpum með innrennsli í bláæð í skömmtum allt að 500 míkróg/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 Latanoprost Actavis.

Við ofskömmtum Latanoprost Actavis, skal veita meðferð eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsprengjandi lyf, prostaglandín hliðstæður 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 útlæði 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 útlæði frá æðahjúpi í hvítu augans, en þó hefur verið greint frá ákveðinni minnkun á útlæðismótstöðu 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 kólínvirka 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.

5.2 Lyfjahvörf

Latanoprost (mólþungi 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 hámarksþéttni 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 lítil 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 dýraránnsóknunum og skiljast aðallega út í þvagi.

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 dýraránnsóknunum.

Hvorki hafa komið fram eituráhrif í auga við skammta allt að 100 míkróg/auga/dag hjá kanínum 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 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 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 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 músunum og rottum reyndust neikvæðar.

Latanoprost hefur hvorki áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra í dýraránnsóknunum. Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísu 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 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
Vatnsfrítt 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
Reykjavíkurvegi 76-78
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.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. september 2011.