

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Latanoprost Yonsung 50 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml silmätippaliuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia.  
Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339) 8,3 mg/ml.

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339) 4,8 mg/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää fosfaatteja 6,3 mg/ml, mikä vastaa noin 0,24 mg:aa/tippa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos kerta-annospakkauksessa.  
Liuos on väritön tai vaaleankeltainen neste.

pH: 5,5–6,5

Osmolaliteetti: 270–330 mOsm/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät):*

Hoitosuositus on yksi silmätipa hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin kerran vuorokaudessa.  
Optimaalinen vaikutus saavutetaan annostelemalla latanoprosti iltaisin.

Latanoprostia ei saa annostella useammin kuin kerran vuorokaudessa, koska tiheämmän annostelun on todettu heikentävän silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

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

##### *Pediatriset potilaat*

Tietoja ei ole saatavilla tämän lääkevalmisteen osalta.

## Antotapa

### Silmään.

Kuten aina silmätippoja käytettäessä, kyynelpussin painamista yhden minuutin ajan sisemmästä silmänurkasta (kyynelpisteen sulkeminen) suositellaan mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi. Näin on tehtävä välittömästi jokaisen tipan tiputtamisen jälkeen.

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen tiputtamista, ja ne voidaan asettaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua.

Jos käytössä on useampi kuin yksi paikallisesti annettava silmälääkevalmiste, lääkevalmisteiden antovälin on oltava vähintään viisi minuuttia.

Yksi kerta-annos sisältää riittävästi silmätippaliuosta kumpaakin silmää varten.

Vain kertakäyttöön.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysainetta. Kerta-annospakkauksen sisältämä liuos on käytettävä välittömästi sen jälkeen, kun pakkaus on avattu tippojen annostelemiseksi hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin. Koska kerta-annospakkaus ei säily steriilinä avaamisen jälkeen, jäljelle mahdollisesti jäävä sisältö on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

*Potilaita on neuvottava:*

- välttämään koskemasta tippapullon kärjellä silmään tai silmäluomiin,
- käyttämään silmätippaliuos välittömästi kerta-annospakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen ja hävittämään kerta-annos käytön jälkeen.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys latanoprostille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Tätä 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, 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 viiden vuoden jälkeen ei ole arvioitu. 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, ja 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 hoidettavien silmien 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 olevan kliinisesti haitallisia seurauksia, ja latanoprostihoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmentaatiota ilmenisikin. Potilaita on kuitenkin seurattava säännöllisesti, ja latanoprostihoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset latanoprostin käytöstä kroonisessa sulkukulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa ja pigmenttiglaukoomassa ovat vähäisiä. Latanoprostin käytöstä tulehduksellisen ja neovaskulaarisen glaukooman, silmän tulehdustilojen tai synnyntäisen glaukooman hoitoon ei ole kokemusta. Latanoprostilla ei ole vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus mustuaiseen, mutta sen käytöstä sulkukulmaglaukooman akuuttikohtausten yhteydessä ei ole kokemusta. Siksi suositellaan, että latanoprostia käytetään näiden tilojen yhteydessä varovaisuutta noudattaen, kunnes asiasta saadaan lisää kokemusta.

Tutkimustiedot latanoprostin käytöstä kaihileikkauksen perioperatiivisena aikana ovat vähäisiä. Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen tällaisille potilaille. Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti, ja sen käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen *herpes simplex* -viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, joilla on ollut erityisesti prostaglandiiniainalogeihin liittyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

Makulaturvotusta on raportoitu esiintyvän (ks. kohta 4.8) pääasiassa afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on repeytymä mykiönkotelon takaosassa tai etukammolinssit, tai potilailla, joilla on kystoidin makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia ja verkkokalvon laskimotukos). Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen afakiapotilailla, pseudofakiapotilailla, joilla on repeytymä mykiönkotelon takaosassa tai etukammolinssit, tai potilaille, joilla on kystoidin makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä.

Latanoprostia voidaan käyttää varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on värikalvon/suonikalvoston tulehdukselle tunnetusti altistavia riskitekijöitä.

Kokemukset käytöstä astmapotilaille ovat vähäisiä, mutta markkinoille tulon jälkeen muutamissa tapauksissa on ilmoitettu astman ja/tai hengenahdistuksen pahenemista. Astmapotilaiden hoidossa on näin ollen noudatettava varovaisuutta, kunnes asiasta on saatu riittävästi kokemusta, ks. myös kohta 4.8.

Silmäkuoppaa ympäröivän ihon värjäytymistä on havaittu, ja useimmiten sitä on raportoitu japanilaispotilailla. Tähänastisen kokemuksen perusteella silmäkuoppaa ympäröivän ihon värjäytyminen ei ole pysyvää, ja se on joissakin tapauksissa hävinnyt latanoprostihoidon vielä jatkuessa.

Latanoprosti voi muuttaa vähitellen silmäripsiä ja ohuita ihokarvoja (vellus) hoidettavassa silmässä ja sitä ympäröivillä alueilla; näihin muutoksiin lukeutuvat silmäripsien tai karvojen pituuden, paksuuden, tummuuden tai lukumäärän lisääntyminen ja silmäripsien kasvu väärään suuntaan. Silmäripsimuutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ehdottoman varmoja tietoja yhteisvaikutuksista ei ole saatavilla. Silmänpaineen paradoksaalista kohoamista on ilmoitettu, kun silmään on annettu kahta prostaglandiiniainologia samanaikaisesti. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiiniainologin tai prostaglandiinijohdoksen käyttöä ei suositella.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Sillä saattaa olla mahdollisesti vaarallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden kulkuun, syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen. Sen vuoksi latanoprostia ei pidä käyttää raskauden aikana.

#### Imetys

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat siirtyä äidinmaitoon, minkä vuoksi tätä lääkevalmistettä ei pidä käyttää imettäville naisille tai imettäminen tulisi lopettaa.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Latanoprostilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmävalmisteiden tavoin silmätippojen tiputtaminen silmiin voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumentumista. Potilaiden ei pitäisi ajaa autoa tai käyttää koneita ennen kuin näkökyky on palautunut ennalleen.

### 4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet on kuvattu viitevalmisteen tietojen mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin seuraavasti: hyvin yleinen (1/10), yleinen (1/100 – <1/10), melko harvinainen (1/1 000 – <1/100), harvinainen (1/10 000 – < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (<1/10 000), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥1/10</b>	<b>Yleinen ≥1/100 – &lt;1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥1/1 000 – &lt;1/100</b>	<b>Harvinainen ≥1/10 000 – &lt;1/1 000</b>	<b>Hyvin harvinaisen &lt;1/10 000</b>
Infektiot				Herpeskeratiitti*	
Hermosto			Päänsärky*, heitelhuimau s		
Silmät	Värikalvon hyperpigmentaatio; lievä tai kohtalainen sidekalvon verekyys; silmä-ärsytys (polttelu, karheus, kutina, pistely ja vierasesinetuntemus); silmäripsien ja villakarvojen muutokset (silmäripsien pituuden, paksuuden,	Pisteinen sarveiskalvon tulehdus, useimmiten oireeton; luomitulehdus; silmäkipu; valonarkuus; silmän sidekalvotulehdus*	Silmäluomien turvotus; kuivasilmäisyys; keratiitti*; hämärtyne näkö; makulaturvotus, mukaan lukien kystoidi makulaturvotus*; suonikalvoston tulehdus*	Värikalvon tulehdus*; sarveiskalvon turvotus*; sarveiskalvon eroosio; periorbitaalinen turvotus; trikiaasi*; distikiaasi; iiriskysta*; paikalliset ihoreaktiot silmäluomilla; silmäluomien ihon	Periorbitaaliset muutokset ja luomimuutokset, jotka johtavat luomiväon syvenemiseen

	tummuuden ja lukumäärän lisääntyminen)			tummuminen; silmän sidekalvon pseudopemfigoidi*	
Sydän			Angina; sydämentykytys*		Epästabiili angina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*; hengenahdistus*	Astman paheneminen	
Ruoansulatuselementit			Pahoinvointi*; oksentelu*		
Iho ja ihonalaiskudos			Ihottuma	Kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu*; niveltkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu*		

\*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä on hyvin harvoin raportoitu sarveiskalvon kalkkiutumista potilailla, joiden sarveiskalvo on merkittävästi vaurioitunut.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Silmä-ärsytystä ja sidekalvon verekkyyttä lukuun ottamatta latanoprostin yliannostuksen ei tiedetä aiheuttavan muita silmään kohdistuvia haittavaikutuksia.

### Hoito

Jos tätä lääkevalmistettä otetaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä: Yksi kerta-annospakkaus sisältää 10 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % metaboloituu maksan ensikierron aikana. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu 3 mikrogrammaa/kg laskimonsisäisenä infuusiona sai aikaan 200 kertaa suuremmat pitoisuudet plasmassa kuin kliinisen hoidon yhteydessä, mutta ei aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5–10 mikrogrammaa/kg aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, heitehuimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Latanoprostia on infusoitu laskimonsisäisesti apinoille annokseen 500 mikrogrammaa/kg saakka ilman suurempia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään.

Laskimonsisäiseen latanoprostin antoon on apinoilla liittynyt ohimenevä bronkokonstriktio. Latanoprosti ei kuitenkaan aiheuttanut bronkokonstriktiota potilaille, joilla oli keskivaikea keuhkoastma, kun sitä annosteltiin silmiin seitsenkertainen annos latanoprostin kliiniseen annokseen verrattuna.

Tämän lääkkeen mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikuttava aine, F<sub>2α</sub>-prostaglandiini-analogi latanoprosti, 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 pääasiallinen vaikutusmekanismi on uveoskleraalisesta ulosvirtauksen lisääminen, mutta myös ulosvirtauksen helpottumista (poistumisvastuksen vähenemistä) on raportoitu ihmisellä.

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

Kliinisten tutkimusten mukaan latanoprosti ei vaikuta merkittävästi 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 episkleeran verkkyyttä.

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

Latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseini-ivuoita ihmisen pseudofaakkisten silmien takajaokkeessa lyhytaikaishoidossa.

Kliinisissä annoksissa annetulla latanoprostilla ei ole todettu merkittäviä farmakologisia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään eikä hengityselimiin.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Latanoprostia arvioitiin vertailukelpoisuutta tutkivassa, satunnaistetussa, tutkijalta sokkoutetussa, kahden rinnakkaisryhmän vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin latanoprostin säilöntäaineettoman formulaation tehoa ja turvallisuutta verrattuna säilöntäaineelliseen viiteläkevalmisteeseen 130 potilaalla, joilla oli primaarinen avokulmaglaukooma (POAG) tai silmän hypertensio (OHT). Tehon ensisijainen muuttuja oli silmänpaineen (IOP) muutos 12 hoitoviikon jälkeen.

Latanoprostin aikaansaama silmänpaineen aleneminen ( $-7,67 \pm 2,104$  mmHg) oli samankaltainen kuin viiteläkevalmisteella yksi ( $7,77 \pm 2,500$ ). Hoitoryhmien välisen keskimääräisen vuorokautisen silmänpaineen (IOP) muutoksen eron 97,5 %:n luottamusväli lähtötilanteesta 12. viikkoon laskettuna ( $-0,846, +\infty$ ) ei ylittänyt vertailukelpoisuudelle asetettua raja-arvoa  $-1,5$  mmHg.

Latanoprostia ja viiteläkevalmistetta arvioitiin sidekalvon verkkyyden, silmän mukavuustason liittyvien merkkien, näöntarkkuuden ja rakovalotutkimuksen suhteen. Molemmat valmisteet olivat hyvin

siedettyjä ja turvallisia, mikä käy ilmi alhaisesta haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuudesta sekä vakavien haittatapahtumien puuttumisesta.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

Ihmisillä tehdyt latanoprostitutkimukset osoittavat, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua paikalliskäytöstä. Paikalliskäytössä apinoilla latanoprosti jakautuu ensisijaisesti silmämunan etujaokkeeseen, sidekalvoihin ja silmäluomiin. Silmämunan takajaokkeeseen siirtyy vain erittäin pieniä lääkemääriä.

### Biotransformaatio

Latanoprostihappo ei metaboloitu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä. Pääasiallinen metabolia tapahtuu maksassa. Puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä 17 minuuttia. Eläinkokeissa päämetaboliiteilla, 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranorimetaboliiteilla, ei ollut lainkaan biologista vaikutusta tai vain vähäinen biologinen vaikutus, ja ne erittyivät pääasiassa virtsaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Latanoprostin okulaarista ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annettun kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden välinen turvallisuusmarginaali on vähintään 1000-kertainen. Suuret, painokiloa kohti määritettävään kliiniseen annokseen verrattuna noin 100-kertaiset latanoprostiannokset lisäävät tutkitusti laskimonsisäisesti annosteltuna nukuttamattomien apinoiden hengitystiheyttä, mikä 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 mikrogrammaa/silmä/vrk (kliininen annos on noin 1,5 mikrogrammaa/silmä/vrk). Latanoprostin on kuitenkin osoitettu lisäävän värikalvon pigmentaatiota apinoilla.

Pigmentaation lisääntymisen mekanismi vaikuttaa 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 todettu ihmisillä.

Latanoprosti todettiin negatiiviseksi bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomiberraatioita in vitro. Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin F<sub>2α</sub>-prostaglandiinilla, joka on luonnossa esiintyvä prostaglandiini, mikä osoittaa, että kyseessä on luokkavaikutus.

Rotilla tehdyt S-vaiheen ulkopuolista DNA-synteesiä koskevat ylimääräiset in vitro / in vivo -mutageenisuustestit olivat negatiivisia ja osoittavat, ettei latanoprostilla ole mutageenistä vaikutusta. Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset olivat negatiivisia.

Eläinkokeissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa latanoprostin laskimonsisäisten annosten (5, 50 ja 250 mikrogrammaa/kg/vrk) ei havaittu aiheuttavan alkiotoksisuutta. Latanoprosti vaikutti kuitenkin letaalisti kaniinin alkioihin, kun annos oli vähintään 5 mikrogrammaa/kg vuorokaudessa.

Latanoprostin 5 mg/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.

Teratogeenista vaikutusta ei ole havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Karmelloosinatrium (E466)  
D-mannitoli (E421)  
Tyloksapoli  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti (E339)  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti (E339)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Käytä kerta-annospakkaukset 20 päivän kuluessa pussin ensimmäisestä avaamisesta.

Käytä kerta-annospakkaus välittömästi ensimmäisen avaamisen jälkeen ja hävitä kerta-annospakkaus käytön jälkeen.

Säilytä jäljelle jäävät kerta-annospakkaukset pussissa valolta suojaamiseksi.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

Säilytä avattu pussi ulkopakkauksessa sisällön suojaamiseksi valolta.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistetut kerta-annospakkaukset pakattuna OPET/PE/Alu/PE-pussiin, jossa on 10 kerta-annospakkausta (kaksi liuskaa, joista kussakin on 5 kerta-annospakkausta). Jokaisessa kerta-annospakkauksessa on 0,2 ml liuosta.

Pakkaus koko: 30 kerta-annospakkausta (3 pussia x 10 kerta-annospakkausta)

90 kerta-annospakkausta (9 pussia x 10 kerta-annospakkausta),

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

YONSUNG GmbH  
Zeppelinstrasse 14  
78244 Gottmadingen  
Germany

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42280

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<[Täytetään kansallisesti]>

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27/06/2024  
<[Täytetään kansallisesti]>

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Latanoprost Yonsung 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Natriumdivätefosfatdihydrat (E339) 8,3 mg/ml

Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339) 4,8 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 6,3 mg/ml fosfater vilket motsvarar cirka 0,24 mg/droppe.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Lösningen är en klar eller ljus guldfärgad vätska.

pH: 5,5 till 6,5

Osmolaritet: 270 till 330 mOsm/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av högt intraokulärt tryck hos patienter med öppenvinkelglaukom och okulär hypertension.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna (inklusive äldre):*

Rekommenderad behandling är en ögondroppe en gång dagligen i det påverkade ögat/de påverkade ögonen. Effekten optimeras om latanoprost administreras på kvällen.

Latanoprost bör inte doseras mer än en gång dagligen, eftersom tätare applicering har visat sig minska den intraokulära trycksänkande effekten.

Om en dos glöms ska behandlingen fortsätta med att nästa dos tas som vanligt.

##### *Pediatrik population*

Inga uppgifter finns för denna beredning av läkemedlet.

### Administreringssätt

Okulär användning.

Som med alla ögondroppar rekommenderas det att tårsäcken i den inre ögonvrån pressas ihop under en minut (oklusion av tårkanalen) för att minska eventuell systemisk absorption.

Detta bör göras omedelbart efter applicering av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägnas innan ögondropparna appliceras och kan sättas in igen efter 15 minuter.

Om fler än ett topikalt ögonläkemedel används ska läkemedlen appliceras med minst fem minuters mellanrum.

En endosbehållare innehåller tillräcklig mängd ögondroppar för att behandla båda ögonen.

Endast för engångsbruk.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Efter öppnandet ska lösningen i en enskild endosbehållare användas omedelbart genom att administreras i det påverkade ögat/de påverkade ögonen. Eftersom lösningen inte kan hållas steril efter att en enskild endosbehållare har öppnats, måste eventuellt kvarvarande innehåll kasseras omedelbart efter administrering.

*Patienten ska instrueras att:*

- undvika kontakt mellan pipettens spets och öga eller ögonlock
- använda ögondroppslösningen omedelbart efter öppnandet av endosbehållaren och kassera endosbehållaren efter användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot latanoprost eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom att öka mängden brunt pigment i iris.

Innan behandlingen inleds ska patienterna informeras om att ögonfärgen kan förändras permanent.

Behandling av det ena ögat kan leda till bestående heterokromi.

Denna förändring av ögonfärgen har främst observerats hos patienter vars iris har melerad pigmentering, d.v.s. patienter med blåbruna, gråbruna eller grönbruna ögon.

I studier med latanoprost har färgförändring i allmänhet skett inom de första 8 månaderna av behandlingen, i sällsynta fall under det andra eller tredje året men aldrig efter det fjärde behandlingsåret. Hastigheten med vilken irispigmenteringen framskrider avtar med tiden och är stabil i fem år. Effekten av ökad pigmentering efter fem år har inte utvärderats. I en öppen säkerhetsstudie med latanoprost som pågick under 5 år utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). I majoriteten av fallen är förändringen av irisfärgen liten och observeras ofta inte kliniskt. Incidensen hos patienter med melerad irisfärg varierade från 7 till 85 %, där gulbruna irisar medförde den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blåa ögon har ingen förändring observerats och endast i sällsynta fall har förändringen setts hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon.

Färgförändringen beror på ett ökat melanininnehåll i melanocyterna i irisens stödjevävnad, inte på en ökning av antalet melanocyter. Vanligtvis är det den bruna pigmenteringen runt pupillen som sprider sig koncentriskt ut mot periferin i påverkade ögon, men även hela iris eller delar av den kan bli mer brunaktig. Ingen ytterligare ökning av brun irispigmentering har observerats efter avslutad behandling. Färgförändringen har inte associerats med några symptom eller patologiska förändringar i kliniska studier till dags dato.

Varken födelsemärken eller fräckar på iris har påverkats av behandlingen. Ingen ackumulering av pigment har observerats i det trabekulära nätverket eller andra delar av den främre ögonkammaren i

kliniska studier. Baserat på 5 års klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte medfört några negativa kliniska följdtilstånd och latanoprostbehandlingen kan fortsätta även om den orsakat irispigmentering. Patienterna ska dock följas upp regelbundet och om den kliniska situationen kräver det kan behandlingen med latanoprost avbrytas.

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och vid pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av användning av latanoprost vid inflammatoriskt eller neovaskulärt glaukom, inflammatoriska ögontillstånd eller kongenitalt glaukom. Latanoprost har ingen eller liten effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av användning vid akuta fall av trångvinkelglaukom.

Det rekommenderas därför att latanoprost används med försiktighet vid dessa tillstånd tills mer erfarenhet har inhämtats.

Det finns endast begränsade studiedata om användning av latanoprost under den perioperativa perioden vid kataraktkirugi. Latanoprost ska användas med försiktighet hos dessa patienter. Latanoprost ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare herpetisk keratit och ska undvikas vid aktiv herpes simplex-keratit samt hos patienter med tidigare recidiverande herpetisk keratit specifikt associerad med prostaglandinanaloger.

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst hos afakiska patienter, patienter med pseudofaki bakre linskapsel eller främre kammarlinser eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystoid makulaödem (exempelvis diabetisk retinopati eller retinal venocklusion). Latanoprost ska användas med försiktighet hos afakiska patienter, patienter med pseudofaki bakre linskapsel eller främre kammarlinser samt patienter med kända riskfaktorer för cystoid makulaödem.

Hos patienter med kända predisponerande faktorer för irit/uveit kan latanoprost användas med försiktighet.

Det finns endast begränsad erfarenhet från patienter med astma, men några fall av förvärrad astma och/eller dyspné har rapporterats sedan läkemedlet kommit ut på marknaden. Patienter med astma ska därför behandlas med försiktighet tills tillräcklig erfarenhet har inhämtats, se även avsnitt 4.8.

Periorbitala färgförändring i huden har observerats och majoriteten av dessa rapporter gäller patienter med japansk härkomst. De erfarenheter som samlats in till dags dato visar att periorbitala färgförändringar inte är permanenta och att de i vissa fall har återgått till det normala medan behandlingen med latanoprost pågick.

Latanoprostbehandling kan leda till gradvisa förändringar i ögonfransar och vellushår runt det öga som behandlas och i kringliggande områden; dessa förändringar omfattar ökning av ögonfransarnas eller hårens längd, tjocklek, pigmentering och antal samt ögonfransar som växer åt fel håll. Förändringarna i ögonfransarna återgår till det normala när behandlingen avslutas.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.**

Formella data gällande läkemedelsreaktioner är inte tillgängliga.

En paradoxal ökning av det intraokulära trycket har rapporterats efter samtidig administrering av två prostaglandinanaloger i ögonen. Därför rekommenderas inte användning av två eller flera prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderviat.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Detta läkemedels säkerhet vid användning under graviditet hos människa har inte fastställts. Läkemedlet kan eventuellt ha skadliga farmakologiska effekter på graviditetens förlopp, det ofödda barnet eller det nyfödda barnet. Latanoprost ska därför inte användas under graviditet.

#### Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan utsöndras i bröstmjolk och därför ska detta läkemedel inte användas av ammande kvinnor, alternativt ska amningen avbrytas.

#### Fertilitet

Latanoprost har inte visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Latanoprost har en mindre inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I likhet med andra ögonpreparat kan administrering av ögondroppar orsaka tillfällig dimsyn. Patienten ska inte framföra fordon eller använda maskinen så länge dimsyn kvarstår.

### 4.9 Biverkningar

Majoriteten av biverkningarna är relaterade till det okulära systemet. I en öppen säkerhetsstudie med en latanoprostreferensprodukt som pågick i 5 år konstaterades att 33 % av patienterna utvecklade irispigmentering (se avsnitt 4.4). Övriga okulära biverkningar är i allmänhet övergående och uppkommer vid applicering av läkemedlet.

De biverkningar och frekvenser som listas här nedan är de som beskrivits för referensprodukten. Biverkningarna delas upp i sex grupper utifrån frekvens: mycket vanliga (1/10), vanliga (1/100 till <1/10), mindre vanliga (1/1 000 to < 1/100), sällsynta (1/10 000 till < 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000). Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem klass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000
Infektioner och infestationer				Herpetisk keratit*	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk*, yrsel		
Ögon	Hyperpigmentering av iris; lindrig till måttlig hyperemi i bindhinnan; ögonirritation (brännande gruskänsla, klåda, stickande känsla och främmande kropp-känsla), förändringar i ögonfransar och vellushår (ökning av längd, jocklek,	Punktformig keratit, oftast symtomfri; blefarit; ögonsmärta; ljuskänslighet; bindhinneinflammation*	Ögonlocksödem; torra ögon; keratit*; dimsyn; makulaödem inklusive cystoid makulaödem*; uveit*	Irit*; hornhinneödem*; ; hornhinneerosion; periorbitalt ödem; trichiasis*; distichiasis; iriscysta*; lokal hudreaktion på ögonlocken; mörkare färg på ögonlockshuden; ; pseudopemfigoi	Förändringar periorbitalt och i ögonlock som leder till fördjupning av ögonlocksåfaran

	pigmentering och antal gonfransar)			d i okulära bindhinnan*	
Hjärtat			Angina hjärtklappning*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma*; dyspné*	Förvärrad astma	
Magtarmkanalen			Illamående*; Kräkningar*		
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Klåda	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi*; artralgi*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället			Bröstmärta*		

\*Biverkning som identifierats efter marknadsintroduktionen

Mycket sällsynta fall av förkalkning av hornhinnan har rapporterats i samband med användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med betydande skada på hornhinnan.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Förutom ögonirritation och hyperemi i bindhinnan finns inga andra kända okulära biverkningar vid överdosering av latanoprost.

### Behandling

Om detta läkemedel av misstag intas oralt kan följande information vara till nytta: En endosbehållare innehåller 10 mikrogram latanoprost. Över 90 % metaboliseras under första passagen genom levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska försökspersoner resulterade i genomsnittliga plasmakoncentrationer som var 200 gånger högre än under klinisk behandling och inducerade inga symtom, medan en dos på 5,5–10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärta, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettning. Latanoprost har administrerats till apa genom intravenös infusion i doser upp till 500 mikrogram/kg utan större inverkan på det kardiovaskulära systemet. Intravenös administrering av latanoprost i apa har associerats med övergående bronkkonstriktion.

Hos patienter med medelsvår bronkial astma inducerade latanoprost dock inte bronkkonstriktion då läkemedlet applicerades topiskt i ögonen i en dos som var sju gånger högre än den kliniska latanoprost-dosen.

Vid överdosering av detta läkemedel bör behandlingen vara symptomatisk.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid ögonsjukdomar; läkemedel mot glaukom och miotika; prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01EE01

Den aktiva substansen latanoprost är en prostaglandin  $F_{2\alpha}$ -analog, vilken är en selektiv prostanoid  $F_p$ -receptoragonist som sänker trycket genom att öka utflödet av kammarvatten. Hos människa börjar det intraokulära trycket sjunka cirka tre till fyra timmar efter administrering och maximal effekt uppnås efter åtta till tolv timmar. Trycksänkningen bibehålls i minst 24 timmar.

Studier i både djur och människa indikerar att den huvudsakliga verkningsmekanismen är ett ökat uveoskleralt utflöde, men hos människa har även ett visst underlättande av utflödet (minskat utflödesmotstånd).

Nyckelstudier har demonstrerat att latanoprost är effektiv som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar som undersökt kombinerad användning genomförts.

Dessa omfattar studier som visar att latanoprost är effektiv i kombination med betaadrenerga antagonister (timolol). Kortvariga studier (1 eller 2 veckor) antyder att effekten av latanoprost är additiv i kombination med adrenerga agonister (dipivefrin), perorala karboanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinerga agonister (pilocarpin).

Kliniska studier har visat att latanoprost inte har någon signifikant effekt på produktionen av kammarvatten. Latanoprost har inte visats ha någon effekt på blod-kammarvattenbarriären. I studier i apa hade latanoprost ingen eller försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när läkemedlet används i kliniska doser.

Dock kan mild till medelsvår konjunktival eller episkleral hyperemi förekomma vid topikal behandling.

Kronisk latanoprostbehandling av ögon i apor, som hade genomgått extrakapsulär linsextraktion, påverkade inte blodflödet i näthinnan enligt fluoresceinangiografiska undersökningar.

Kortvarig behandling med latanoprost har inte inducerat fluoresceinläckage i det bakre segmentet av pseudofakiska ögon hos människa.

Kliniska doser av latanoprost har inte befunnits ha några signifikanta farmakologiska effekter på det kardiovaskulära eller respiratoriska systemet.

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

Latanoprost utvärderades i en klinisk fas III-studie av typen non-inferiority som var randomiserad och prövarblindad med två parallella grupper, för att utvärdera effekt och säkerhet för en beredning av latanoprost utan konserveringsmedel (preservation free, PF) jämfört med ett referensläkemedel med konserveringsmedel hos 130 patienter med primärt öppenvinkelglaukom (primary open-angle glaucoma, POAG) eller okulär hypertension (OHT). Den primära effektvariabeln var förändring av det intraokulära trycket (intraocular pressure, IOP) efter 12 veckors behandling.

Sänkningen av IOP ( $-7,67 \pm 2,104$  mmHg) med latanoprost var likartad den med referensprodukten ( $7,77 \pm 2,500$ ). 97,5 % KI för skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna i genomsnittlig dygnsfluktuation av IOP från baseline till vecka 12 [ $-0,846, +\infty$ ) passerade inte den non-inferiority-marginal som fastställdes till  $-1,5$  mmHg.

Latanoprost och referensprodukten bedömdes med avseende på konjunktival hyperemi, tecken på okulär bekvämlighet, synskärpa och undersökning med spaltlampa. Båda produkterna tolererades väl

och var säkra, vilket visades genom låg incidens av biverkningar och frånvaro av allvarliga biverkningar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Latanoprost (molekylvikt 432,58) är en isopropylester-prodrog vilken i sig är inaktiv, men som efter hydrolys till sin syraform blir biologiskt aktiv.

Prodrogen absorberas väl genom hornhinnan och allt läkemedel som passerar in till kammarvattnet hydrolyseras under passagen genom hornhinnan.

### Distribution

Studier i människa indikerar att den högsta koncentrationen i kammarvattnet uppnås cirka två timmar efter topikal administrering. Efter topikal administrering i apa distribueras latanoprost primärt i det främre segmentet, bindhinnan och ögonlocken. Endast mycket små mängder av läkemedlet når det bakre segmentet.

### Metabolism

Det sker praktiskt taget ingen metabolisering av syraformen av latanoprost i ögat. Den huvudsakliga metaboliseringen sker i levern. Halvringstiden i plasma är 17 minuter i människa. De huvudsakliga metaboliterna, 1,2-dinor- och 1,2,3,4-tetranormetaboliterna, utövar ingen eller endast svag biologisk aktivitet i djurstudier och utsöndras primärt via urinen.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Latanoprost har undersökts med avseende på okulär såväl som systemisk toxicitet i ett flertal djurarter. Latanoprost tolereras generellt sett väl, och säkerhetsmarginalen mellan den kliniska okulära dosen och systemisk toxicitet är minst 1 000-faldig. Höga doser av latanoprost, ungefär 100 gånger högre än den kliniska dosen/kg kroppsvikt, som administrerades till icke sövda apor har visats öka andningsfrekvensen, vilket troligen avspeglar en kortvarig bronkkonstriktion. I djurstudier har latanoprost inte befunnits ha några sensibiliserande egenskaper.

Inga toxiska effekter i ögat har detekterats vid doser på upp till 100 mikrogram/öga/dag i kanin eller apa (klinisk dos är cirka 1,5 mikrogram/öga/dag). I apa har dock latanoprost visats inducera ökad irispigmentering.

Mekanismen bakom den ökade pigmenteringen verkar vara stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna i iris utan några proliferativa förändringar. Färgförändringen i iris kan vara permanent.

I studier av kronisk okulär toxicitet har administrering av latanoprost 6 mikrogram/öga/dag även visats inducera en ökad palpebral fissur. Denna effekt är reversibel och uppkommer vid doser över den kliniska dosnivån. Effekten har inte observerats hos människa.

Latanoprost befanns vara negativ i omvända bakteriella mutationstester, genmutation i muslymfom och mikrokärntest i mus. Kromosomavvikelser observerades *in vitro* i humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F<sub>2α</sub>, en naturligt förekommande prostaglandin, vilket tyder på att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier med oplanerad DNA-syntes *in vitro/in vivo* i råttor gav negativa resultat och antyder att latanoprost saknar mutagen potential. Karcinogenicitetsstudier i mus och råttor gav negativa resultat.



Latanoprost har inte visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I en embryotoxicitetsstudie i rått observerades ingen embryotoxicitet då latanoprost gavs som intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dygn). Latanoprost inducerade dock embryofetala effekter i kanin vid doser om 5 mikrogram/kg/dag och däröver.

Dosen 5 mikrogram/kg/dag (ca 100 gånger den kliniska dosen) orsakade signifikant embryofetal toxicitet som karakteriserades av ökad incidens av sen resorption och abort samt minskad fetal vikt.

Ingen teratogen potential har upptäckts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Karmellosnatrium (E466)  
D-mannitol (E421)  
Tyloxapol  
Natriumdivätefosfatdihydrat (E339)  
Dinatriumfosfatdodekahydrat (E339)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektion

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

När påsen har öppnats ska endosbehållarna användas inom 20 dagar.

När en endosbehållare har öppnats: använd omedelbart och kassera endosbehållaren efter användning.

Förvara resterande endosbehållare i påsen så att de skyddas från ljus.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inte några speciella förvaringsförhållanden.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

Förvara den öppnade påsen i ytterkartongen så att innehållet skyddas från ljus.

### **6.6 Förpackningstyp och innehåll**

Endosbehållare av LDPE-plast i en påse av OPET/PE/Alu/PE innehållande 10 enheter (två remsor med 5 endosbehållare), varje endosbehållare innehåller 0,2 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: 30 endosbehållare (3 påsar x 10 endosbehållare)

90 endosbehållare (9 påsar x 10 endosbehållare).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

YONSUNG GmbH  
Zeppelinstrasse 14  
78244 Gottmadingen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

64580

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDET**

<[Kompletteras nationellt]>

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06/2024

<[Kompletteras nationellt]>