

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST 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. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.
Lösningen är en klar eller ljust 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 administreringssätt

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.

Pediatrisk population

Inga uppgifter finns för denna beredning av läkemedlet.

Administreringssätt

Okulär användning.

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

Detta bör göras omedelbart efter applicering av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas 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 symtom eller patologiska förändringar i kliniska studier till dags dato.

Varken födelsemärken eller fräknar 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 brusten 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 brusten 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.

4.8 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 till < 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, tjocklek, pigmentering och antal ögonfransar)	Punktformig keratit, oftast symtomfri; blefarit; ögonsmärta; ljuskänslighet; bindhinneinflammation*	Ögonlocksödem; torra ögon; keratit*; dimsyn; makulaödem inklusive cystoid makulaödem*; uveit*	Irit*; hornhinneödem*; hornhinneerrosion; periorbitalt ödem; trichiasis*; distichiasis; iriscysta*; lokal hudreaktion på ögonlocken; mörkare färg på ögonlockshuden; pseudopemfigoid i okulära bindhinnan*	Förändringar periorbitalt och i ögonlock som leder till fördjupning av ögonlocksåran
Hjärtat			Angina hjärklappning*		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			Bröstsmärta*		

*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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 bronkialastma 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 symtomatisk.

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 fastställts 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_{2α}, en naturligt förekommande prostaglandin, vilket tyder på att detta är en klasseffekt.

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

Latanoprost har inte visats ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I en embryotoxicitetsstudie i råtta 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.

6.5 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

2024-06-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-28