

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Monoprost 50 mikrog/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml silmätippoja, liuosta, sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia.

Yksi tippa sisältää noin 1,5 mikrogrammaa latanoprostia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml silmätippaluosta sisältää 50 mg makrogoliglyserolirisini-oleaattia, hydrattuna (hydrattua polyoksietyloitua risiiniöljyä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Liuos on hieman kellertävä ja opaalinhohtoinen liuos.

pH: 6,5–7,5

Osmolaliteetti: 250–310 mosmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos aikuisille (myös iäkkäille):

Hoitosuositus on yksi tippa hoidettavaan silmään kerran vuorokaudessa. Optimaalinen vaikutus saadaan tiputtamalla Monoprost-tipat silmään iltaisin.

Monoprost-tippoja ei saa tiputtaa silmään useammin kuin kerran vuorokaudessa, koska tiheämmän annon on todettu heikentävän silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa jatketaan seuraavasta annoksesta normaaliin tapaan.

Pediatriset potilaat

Monoprost-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Monoprost-silmätippojen käytöstä ei ole tietoja saatavissa.

Antotapa

Silmään.

Kuten aina silmätippoja käytettäessä, kyynelpussin painamista minuutin ajan sisemmästä silmänurkasta (kyynelpisteen sulkeminen) suositellaan mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi. Silmänurkkaa olisi painettava heti jokaisen tipan tiputtamisen jälkeen.

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen tiputtamista. Ne voidaan asettaa takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua tippojen tiputtamisesta.

Jos käytössä on useampi kuin yksi silmään paikallisesti käytettävä lääkevalmiste, lääkkeiden antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

Potilasta pitää neuvoa välttämään koskettamasta silmätipppapullon kärjellä silmää ja sen ympäristöä.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysainetta. Potilaalle on kerrottava, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätipppapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoitujen silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Potilaalle on annettava seuraavat ohjeet:

Ennen kuin avaat pullon ensimmäisen kerran

- Varmista, että pullon avaamattomuuden osoittava korkki on ehjä. Avaa sitten pullo kiertämällä avaamattomuuden osoittava korkki napakasti auki.
- Pese kädet huolellisesti ja poista korkki pullon kärjestä. Pidä pulloa ylösalaisin ja paina alaspäin useita kertoja, jotta pumppausmekanismi aktivoituu, kunnes ensimmäinen tippa ilmestyy nävyiin. Tämä toimenpide tehdään vain ensimmäisellä käyttökerralla. Sitä ei tarvitse tehdä seuraavilla käyttökertoilla.

1. Pese kädet huolellisesti ennen jokaista käyttökertaa. Poista korkki pullon kärjestä. Vältä koskemasta sormilla pullon kärkeen.

2. Aseta peukalo pullon yläosassa olevalle kielekkeelle ja etusormi pullon pohjaan. Aseta sitten keskisormi pullon pohjassa olevalle kielekkeelle. Pidä pulloa ylösalaisin.

3. Taivuta päätäsi hiukan taaksepäin ja pidä pullon tiputuskärkeä kohtisuoraan alaspäin silmäsi yläpuolella. Vedä toisen käden etusormella alemmaa silmäluomea hiukan alaspäin. Syntyvää taskua kutsutaan alemmaksi sidekalvopussiksi. Vältä koskettamasta pullon kärjellä sormiasi tai silmääsi.

Tiputa tippa hoidettavan silmän alempaan sidekalvopussiin **puristamalla** pulloa **nopeasti ja napakasti**. Automaattinen annostelumekanismi vapauttaa yhden pisaran joka pumppauksella.

Jos pisaraa ei tule, heilauta pulloa varovaisesti poistaaksesi jäljellä olevan tipan pullon kärjestä. Tällaisissa tapauksissa vaihe 3 on toistettava.

4. Systeeminen imeytyminen vähenee, jos nenänpuoleista silmänurkkaa painetaan kevyesti tai silmät pidetään kiinni 1 minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

5. Kiinnitä korkki paikalleen heti käytön jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Latanoprosti voi vähitellen muuttaa silmien väriä lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava silmien pysyvän värinmuutoksen mahdollisuudesta.

Toispuolinen hoito voi johtaa pysyvään heterokromiaan.

Silmien värinmuutosta on esiintynyt etupäässä potilailla, joilla on monivärinen värikalvo, esimerkiksi siniruskea, harmaa-ruskea, keltaruskea tai vihreä-ruskea. Latanoprostiitkimuksissa muutos ilmeni tavallisesti ensimmäisten 8 hoitokuukauden aikana, joskus 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 on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. 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. 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 hoidetun silmän 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 trabekkelidudokseen eikä muualle silmän etukammioon. Viisivuotisen kliinisen kokemuksen perusteella värikalvon lisääntyneellä pigmentaatiolla ei ole osoitettu kliinisesti haitallisia seurauksia. Latanoprostihoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmentaatiota ilmenisikin. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti ja latanoprostihoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset latanoprostin käytöstä kroonisessa sulkukulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa ja pigmentti glaukoomassa ovat vähäiset. Latanoprostin käytöstä tulehduksellisen ja neovaskulaarisen glaukooman, silmän tulehduksellisten tilojen ja synnyntäisen glaukooman hoitoon ei ole kokemusta. Latanoprostilla ei ole vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus mustuaiseen, mutta sen käytöstä sulkukulmaglaukooman akuuttikohtauksen hoitoon ei ole kokemusta. Siksi latanoprostin käytössä näiden tilojen hoitoon suositellaan varovaisuutta, kunnes saadaan lisäkokemusta.

Tutkimustiedot latanoprostin käytöstä kaihiikkauksen perioperatiivisena aikana ovat vähäisiä. Latanoprostin käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on noudatettava varovaisuutta.

Latanoprostia on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on ollut herpeskeratiitti. Käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on aktiivinen *herpes simplex* -viruksen aiheuttama keratiitti sekä potilaille, jolla on ollut erityisesti prostaglandiini-analogeihin liittyvä uusiutuva herpeskeratiitti.

Makulaturvotusta on raportoitu esiintyneen (ks. kohta 4.8) pääasiassa afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammolinssit, sekä potilailla, joilla on kystoidin makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia ja verkkokalvon laskimon tukos). Latanoprostia on käytettävä varoen potilaille, joilla on afakia, pseudofakia ja repeytymä mykiökotelon takaosassa tai etukammolinssit tai joilla on tunnettuja kystoidin makulaturvotuksen riskitekijöitä.

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

Valmisteen käytöstä astmapotilaille on vähän kokemusta, mutta myyntiluvan saamisen jälkeen on muutamissa tapauksissa ilmoitettu astman ja/tai hengenahdistuksen pahenemista. Astmapotilaiden hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta, kunnes asiasta on saatu riittävästi kokemusta, ks. myös kohta 4.8.

Silmäkuoppaa ympäröivän ihoalueen värjäytymistä on havaittu: 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 ympäröivällä alueella; silmäripset tai karvat voivat pidentyä, paksuuntua, tummentua, tuumentua ja silmäripset voivat kasvaa väärään suuntaan. Silmäripsimuutokset korjaantuvat, kun hoito lopetetaan.

Monoprost-silmätipat sisältävät makrogoliglyserolirisiinioleaattia, hydrattuna (hydrattua polyoksyetyloitua risiiniöljyä), joka voi aiheuttaa ihoreaktioita. Tälle apuaineelle ei toistaiseksi ole saatavilla turvallisuustietoja pitkäaikaiskäytössä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ehdottoman varmoja tietoja yhteisvaikutuksista ei ole saatavana.

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

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Valmisteella saattaa olla mahdollisesti vaarallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden kulkuun, syntymättömään tai vastasyntyneeseen lapseen. Tämän vuoksi Monoprost-silmätippoja ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat siirtyä rintamaitoon, minkä vuoksi Monoprost-silmätippoja ei pidä käyttää imettävien naisten hoitoon tai imettäminen tulisi lopettaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Muiden silmälääkevalmisteiden tavoin latanoprostisilmätippojen käyttö voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumenemista. Potilaat eivät saa ajaa autoa tai käyttää koneita ennen kuin näkökyky on palautunut ennalleen.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa haittavaikutuksista liittyy silmiin. Viitevalmisteena käytetyllä latanoprostivalmisteella tehdyssä avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa ilmeni värikalvon pigmentaatiomuutos

33 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Muut silmiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät annostelun yhteydessä.

b. Haittavaikutusluettelo

Seuraavassa luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin ja ne on kuvattu viitevalmisteen tietojen mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)
Infektiot				Herpeskeratiitti*§	
Hermosto			Päänsärky*, heitehuimaus*		
Silmät	Värikalvon Hyperpigmentatio, lievä tai kohtalainen silmän sidekalvon verekkyyys, silmä-ärsytys (poltteleva, karheus, kutina, pistely ja vierasesinetuntemus), silmäripsien ja ohuiden ihokarvojen (vellus) muutokset silmäluomessa (silmäripsien piteneminen, paksuneminen, pigmentaatio ja tuuheneminen)	Pisteinen sarveiskalvotulehdus, useimmiten oireeton, luomitulehdus, silmäkipu, valonarkuus, silmän sidekalvotulehdus*	Silmäluomien turvotus, silmien kuivuminen, keratiitti*, näön hämärtymine, makulaturvotus, mukaan lukien kystoidi makulaturvotus*, uveitti*	Värikalvon tulehdus*, sarveiskalvon edeema*, sarveiskalvon eroosio, periorbitaalinen edeema; trikiaasi*, distikiaasi, iiriskysta*§, paikallisia ihoreaktioita silmäluomilla, silmäluomien palberaalisen ihon tummeneminen	Periorbitaalisia ja luomimuutoksia, jotka johtavat yläluomen sulkuksen syvenemiseen
Sydän			Angina, sydämentykytykset*		Epästabiili angina
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma*, hengenahdistus*	Astman paheneminen	
Ruoansulatuselimestö			Pahoinvointi*, oksentelu*		
Iho ja ihonalaiskudos			Ihottuma	Pruritus	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu*, nivelkipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu*		

*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu hättäväikutus

§ Haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitu kolmen säännön (The Rule of 3) mukaan

c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ei tietoja.

d. Pediatriset potilaat

Monoprost-silmätippojen käytöstä ei ole tietoja saatavissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Silmän ärsytystä ja sidekalvon verekkyyttä lukuun ottamatta Monoprost-silmätippojen yliannostuksen ei tiedetä aiheuttavan muita silmään kohdistuvia haittavaikutuksia.

Jos Monoprost-silmätippoja otetaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista voi olla hyötyä: Yksi yhden kuukauden kestävään hoitoon tarkoitettu pullo sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia ja yksi kolme kuukautta kestävään hoitoon tarkoitettu pullo sisältää 300 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % metaboloituu maksan ensikierron aikana. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annettu 3 mikrog/kg laskimonsisäisenä infuusiona sai aikaan 200 kertaa suuremmat pitoisuudet plasmassa kuin kliinisen hoidon yhteydessä, mutta ei aiheuttanut mitään oireita, mutta 5,5–10 mikrog/kg aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Latanoprostia on infusoitu laskimonsisäisesti apinoille annokseen 500 mikrog/kg saakka ilman suurempia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään.

Laskimonsisäiseen latanoprostin annosteluun on apinoilla liittynyt ohimenevä bronkokonstriktio. Latanoprosti ei kuitenkaan aiheuttanut bronkokonstriktiota potilaille, joilla oli keskivaikea keuhkoastma, kun sitä annosteltiin silmiin 7-kertainen annos Monoprost-silmätippojen kliiniseen annokseen verrattuna.

Monoprost-silmätippojen mahdollista yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, Prostaglandiiniainalogit, ATC-koodi: S01EE01

Vaikutusmekanismi:

Latanoprostin vaikuttava aine $F_{2\alpha}$ -prostaglandiiniainalogi on selektiivinen FP-prostanoidireseptoriagonisti, joka alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että valmiste vaikuttaa pääasiallisesti lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta, mutta myös ulosvirtauksen helpottumista (poistumisvastuksen vähenemistä) on raportoitu ihmisellä.

Monoprost-silmätipat eivät sisällä säilytysaineita. Valmiste on saatavana moniannospullossa, jossa on pumppu.

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Silmänpaine alkaa laskea ihmisellä noin 3–4 tunnin kuluttua annostelusta, ja enimmäisvaikutus saavutetaan 8–12 tunnin kuluttua. Silmänpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia.

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

Kliinisten tutkimusten mukaan latanoprosti ei vaikuta merkittävästi kammionesteen muodostumiseen. Latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan veri-kammioneste-esteeseen.

Latanoprosti ei vaikuta silmänsisäiseen verenkiertoon lainkaan tai vaikuttaa vain vähäisessä määrin kliinisellä annoksella ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Paikalliskäytön aikana voi kuitenkin esiintyä lievää tai kohtalaista silmän sidekalvon tai episkleran verekkyyttä.

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

Latanoprosti ei ole aiheuttanut fluoreseiniivuotoa ihmisen pseudofaakkisten silmien takakammiossa lyhytaikaishoidossa.

Kliinisillä latanoprostiannoksilla ei ole todettu merkittäviä farmakologisia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään eikä hengityselimiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoprost-silmätippoja tutkittiin kolme kuukautta kestäneessä satunnaistetussa tutkijalta sokkoutetussa tutkimuksessa, jossa säilytysaineettomia Monoprost-silmätippoja verrattiin säilytysaineelliseen 0,005 % latanoprostia sisältävään viitevalmisteseen 404 potilaalla, joilla oli kohonnut silmänpaine tai glaukooma. Tehon ensisijainen muuttuja oli silmänpaineen muutos lähtötilanteen ja päivän 84 välillä.

Monoprost-silmätipat alensivat silmänpainetta päivään 84 mennessä -8,6 mmHg eli -36 %.

Silmänpaineen aleneminen oli samansuuruinen kuin säilytysaineellisen 0,005 % latanoprostia sisältävän viitevalmisteen käytön yhteydessä.

Vaikeammin sairas silmä (mITT-populaatio)		Monoprost	Viitevalmiste
Lähtötilanne (päivä 0)	n	189	164
	Keskiarvo ± keskihajonta	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
Päivä 84	n	185	162
	Keskiarvo ± keskihajonta	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Keskimuutos (päivä 0 –	n	185	162

päivä 84)	Keskiarvo ± keskihajonta	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
	[95 %:n luottamusväli]	[-9,0 ; -8,3]	[-9,4 ; -8,7]
Tilastollinen analyysi	Virhe (keskivirhe) [95 %:n luottamusväli]	0,417 ± 0,215	[-0,006; 0,840]

Kolme kuukautta kestänyt tutkimus osoitti seuraavat haittavaikutukset Monoprost silmätipoilla ja latanoprostiivitevalmisteella: ärsytys/polttelu/pistely muulloin kuin annostelun yhteydessä (päivänä 84, 6,8 % Monoprost-silmätipoilla ja 12,9 % latanoprostiivitevalmisteella) ja silmän sidekalvon verekkyyks (päivänä 84, 21,4 % Monoprost-silmätipoilla ja 29,1 % latanoprostiivitevalmisteella). Systemisten haittavaikutusten osalta ei havittu merkittävää eroa kahden hoitoryhmän välillä.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen:

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

Jakautuminen:

Ihmiselle tehdyt tutkimukset osoittavat, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikalliskäytöstä. Paikalliskäytössä apinoilla latanoprosti jakautuu ensisijaisesti silmän etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin. Takakammioon siirtyy vain erittäin pieniä lääkemääriä.

Kolme kuukautta kestäneessä satunnaistetussa ristikkäistutkimuksena toteutetussa pilottitutkimuksessa 30 potilaalta, joilla oli kohonnut silmänpaine tai glaukooma, mitattiin latanoprostipitoisuus plasmassa, ja 30 minuutin kuluttua tippojen tiputtamisesta pitoisuus oli lähes kaikilla potilailla pienentynyt alle määritysrajan (40 pg/ml).

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Latanoprostihappo ei metaboloitu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä, vaan pääasiassa maksassa. Puoliintumisaika plasmassa on ihmisellä 17 minuuttia. Eläintutkimuksissa päämetaboliiteilla, 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranorimetaboliiteilla, ei ollut biologista vaikutusta lainkaan tai vaikutus oli vain vähäinen, ja ne kulkeutuivat pääasiassa virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Pigmentaation lisääntymisen mekanismi näyttää 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 tavattu ihmisellä.

Latanoprosti todettiin inaktiiviseksi bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomiberraatioita *in vitro*. Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin F_{2α}-prostaglandiinilla (elimistön oma prostaglandiini), mikä osoittaa, että kyseessä on luokkavaikutus.

Rotilla tehdyt solun sisään ohjelmoitua DNA:n korjausmekanismia (unscheduled DNA synthesis) koskevat ylimääräiset *in vitro* / *in vivo* -mutageenisuustestit olivat negatiivisia ja osoittavat, ettei latanoprosti ole mutageeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyt karsinogeenisuustutkimukset olivat negatiivisia.

Eläintutkimuksissa latanoprostin ei ole todettu vaikuttavan urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä alkiotoksisuustutkimuksessa laskimonsisäisesti annetun latanoprostin (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk) ei havaittu aiheuttavan alkiotoksisuutta. Se vaikutti kuitenkin letaalisti kaniinin alkioihin, kun annos oli vähintään 5 mikrog/kg vuorokaudessa.

Latanoprostin 5 mikrog/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.

Teratogeenisuusriskiä ei ole todettu.

Silmätoksisuus

Monoprost-silmätippojen tiputtaminen eläinten silmiin kaksi kertaa vuorokaudessa 28 vuorokauden ajan ei osoittanut paikallisia eikä systeemisiä toksisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Makrogoliglyserolirisiniioleaatti, hydrattu
Sorbitoli
Karbomeeri 974P
Makrogoli 4000
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2,5 ml:n pullo: 1 kuukausi; 6 ml:n pullo: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2,5 ml (vähintään 70 silmätippaa, jotka eivät sisällä säilytysaineita – 1 kuukauden kestävään hoitoon) tai 6 ml (vähintään 190 silmätippaa, jotka eivät sisällä säilytysaineita – 3 kuukautta kestävään hoitoon) sisältävä moniannospullo (HDPE), jossa on pumppu ja siinä käsittelyä helpottavilla sormituilla varustettu Easygrip- laite sekä avaamattomuuden osoittava korkki (HDPE).

Pakkauskoot:

Kotelo, jossa on yksi 2,5 ml:n pullo.

Kotelo, jossa on yksi 6 ml:n pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires Thea
12, Rue Louis Bleriot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32408

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.02.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.05.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.05.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kotisivuilta www.fimea.fi

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Monoprost 50 mikrogram/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 50 mikrogram latanoprost.

En droppe innehåller ca 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 50 mg makrogolglycerolhydroxisterarat 40 (ricinolja, polyoxyhydrerad).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Lösningen är svagt gul och opalescerande.

pH: 6,5 – 7,5

Osmolalitet: 250-310 mosmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos vuxna patienter med glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering till vuxna (inklusive äldre):

Rekommenderad dosering är en droppe i det sjuka ögat/ögonen en gång dagligen. Optimal effekt uppnås om Monoprost administreras på kvällen.

Doseringen av Monoprost bör inte överstiga en gång dagligen eftersom det har visat sig att mer frekvent administrering minskar den intraokulära trycksänkande effekten.

Om en dos glöms bort bör behandlingen fortsätta med nästa dos som vanligt.

Pediatrisk population:

Säkerheten och effekten av Monoprost hos barn under 18 år har inte fastställts. Det finns inga data tillgängliga för Monoprost.

Administrationssätt

Okulär användning.

För att undvika eventuell systemisk absorption rekommenderas, som för alla ögondroppar, att man komprimerar tårkanalen vid mediala ögonvrån (punktal ocklusion) under en minut. Detta bör göras omedelbart efter administreringen av varje droppe.

Kontaktlinser ska avlägsnas före administreringen av ögondropparna och kan återinsättas efter 15 minuter.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används bör de ges med minst fem minuters mellanrum.

Patienter bör instrueras att se till att flaskans spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel. Patienter bör informeras om att ögondroppar, om de hanteras på ett felaktigt sätt, kan kontamineras av vanliga bakterier som man vet kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Patienter ska instrueras enligt följande:

Innan första användning:

- Kontrollera att den förseglade korken är obruten. Skruva sedan bestämt av den förseglade korken för att öppna flaskan.
- Tvätta händerna noga och ta av korken från flaskans spets. Håll flaskan upp och ner och tryck ner flera gånger, för att aktivera pumpmekanismen, tills den första droppen syns. Detta gäller endast vid den allra första användningen och är inte nödvändigt för de kommande användningarna.

1. Före varje användning, tvätta händerna noga och ta bort korken från flaskans spets. Undvik att vidröra flaskans spets med fingrarna.
2. Placera tummen på fliken på toppen av flaskan och pekfingeret på botten av flaskan. Placera sedan också långfingeret på den andra fliken vid botten av flaskan. Håll flaskan upp och ner.
3. För att använda, luta huvudet bakåt en aning och håll flaskan lodrätt ovanför ögat. Med den andra handens pekfinger, dra lätt ner det undre ögonlocket. Det skapade utrymmet kallas för den nedre konjunktivalsäcken. Undvik att vidröra flaskans spets med fingrarna eller ögonen.

För att applicera en droppe i nedre konjunktivalsäcken i det påverkade ögat/ögonen, **tryck snabbt och bestämt**. Tack vare automatisk dosering frigörs exakt en droppe vid varje pumpning.

Om ingen droppe kommer, skaka försiktigt flaskan för att ta bort överblivna droppar från flaskspetsen. I det här fallet upprepas steg 3.

4. Nasolakrimal ocklusion eller att ha slutna ögonlock i 1 minut, reducerar det systemiska upptaget. Detta kan resultera i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av lokal effekt.
5. Sätt tillbaka korken på flaskan omedelbart efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfärgen genom en ökning av det bruna pigmentet i iris. Innan behandling inleds bör patienterna informeras om möjligheten till en permanent förändring av ögonfärgen. Ensidig behandling kan leda till permanent heterokromi.

Denna förändring av ögonfärgen har huvudsakligen uppstått hos patienter med melerad iris, det vill säga blå-brun, grå-brun, gul-brun och grön-brun. I studier med latanoprost, börjar förändringen vanligtvis inom de första 8 månaderna av behandlingen, sällan under andra eller tredje året, och har inte setts efter det fjärde året av behandlingen. Hastigheten för irispigmenteringen avtar med tiden och är stabil i fem år. Effekten av ökad pigmentering efter mer än fem år har inte utvärderats. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.8). Färgförändringen på iris är liten i de flesta fall och har ofta inte observerats kliniskt. Incidensen hos patienter med melerad iris varierade från 7 till 85 %, där gul-bruna ögon hade den högsta incidensen. Hos patienter med homogent blå ögon har ingen förändring observerats och hos patienter med homogent gråa, gröna eller bruna ögon, har förändring sällan setts.

Färgförändringen beror på ökat melaninnehåll i melanocyterna i iris och inte en ökning av antalet melanocyter. Vanligtvis sprider sig den bruna pigmenteringen från området runt pupillen och utåt i det påverkade ögat, men hela iris eller delar av den kan bli mer brunfärgad. Ingen ytterligare ökning av brunt irispigment har observerats efter behandlingens utsättande. Behandlingen har inte kunnat kopplas med andra symtom eller patologiska förändringar i kliniska provningar.

Varken födelsemärken eller fräckar på iris har påverkats av behandlingen. Ansamling av pigment i trabekelverket eller i främre kammaren har inte observerats i kliniska provningar. Baserat på 5 år klinisk erfarenhet har ökad irispigmentering inte visat sig ha någon negativ klinisk påverkan och latanoprost kan fortsätta användas om irispigmentering uppstår, dock, ska patienterna kontrolleras regelbundet och om den kliniska situationen så kräver, kan latanoprostbehandlingen avbrytas.

Det finns begränsad erfarenhet av latanoprost vid kroniskt trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom hos patienter med pseudofaki och vid pigmentglaukom. Det finns ingen erfarenhet av latanoprost vid inflammatoriska och neovaskulära glaukom, inflammatoriska tillstånd i ögat eller medfödda glaukom. Latanoprost har ingen eller liten effekt på pupillen, men det finns ingen erfarenhet av akuta attacker av trångvinkelglaukom. Därför rekommenderas det att latanoprost bör användas med försiktighet vid dessa tillstånd tills mer erfarenhet har erhållits.

Det finns begränsade data från studier på användning av latanoprost under den perioperativa delen av en kataraktoperation. Latanoprost bör användas med försiktighet hos dessa patienter.

Latanoprost bör användas med försiktighet till patienter med herpevidisk keratit i anamnesen, och bör undvikas vid fall av aktiv herpes simplexkeratit och till patienter med återkommande herpetisk keratit särskilt i samband med prostaglandinanaloger.

Rapporter om makulaödem har förekommit (se avsnitt 4.8) främst vid afaki, vid pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller brustna främre kammarlins, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem (t ex diabetesretinopati och retinal venoklusion). Latanoprost bör användas med försiktighet hos patienter med afaki, pseudofaki med brusten bakre linskapsel eller brustna främre kammarlins, eller hos patienter med kända riskfaktorer för cystiskt makulaödem.

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

Det föreligger begränsad erfarenhet från patienter med astma, men några fall av förvärrad astma och/eller dyspné har rapporterats efter marknadsföringen. Astmapatienter bör därför behandlas med försiktighet tills det finns tillräcklig erfarenhet, se även avsnitt 4.8.

Periorbital missfärgning av huden har observerats, de flesta rapporterna gäller japanska patienter. Erfarenheterna hittills visar att periorbital missfärgning av huden inte är permanent och i några fall har missfärgningen gått tillbaka vid fortsatt behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvis förändra ögonfransar och vellushår i det behandlade ögat samt omgivande områden. Dessa förändringar innefattar ökad längd, tjocklek, pigmentering, antal ögonfransar eller hår och missriktad tillväxt av ögonfransarna. Fransförändringar är reversibla efter utsättande av behandling.

Monoprost innehåller makrogolglycerolhydroxisterarat (polyoxylhydrerad ricinolja) som kan orsaka hudreaktioner. Inga säkerhetsdata från långtidsanvändning finns för närvarande tillgängliga för detta hjälpämne.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsdata finns inte tillgängliga.

Det har förekommit rapporter om paradoxalt förhöjt intraokulärt tryck efter samtidig okulär administrering av två prostaglandinanaloger. Därför är användning av två eller fler prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivat ej rekommenderat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

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

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning under graviditet har inte fastställts. Det har potentiellt skadliga farmakologiska effekter med avseende på graviditetens förlopp, det ofödda eller det nyfödda barnet. Därför ska Latanoprost inte användas under graviditet.

Amning

Latanoprost och dess metaboliter kan passera över i modersmjölken och Monoprost bör därför inte användas av ammande kvinnor eller så bör amning avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. I likhet med andra ögondroppar kan administrering av ögondroppar orsaka övergående dimsyn. Så länge detta kvarstår bör patienter inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av biverkningarna relaterar till det okulära systemet. I en öppen 5-årig säkerhetsstudie med latanoprost referensprodukt utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är vanligen övergående och uppstår vid administreringen.

b) Förteckning över biverkningar

Biverkningarna och deras frekvenser listade nedan är desamma som de som beskrivs för referensprodukten. Biverkningarna är kategoriserade efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Infektioner och infestationer				Herpetisk keratit*§	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk*, yrsel*		
Ögon	Ökad irispigmentering, mild till måttlig konjunktival hyperemi, ögonirritation (brännande grynighet, klåda, sveda och känsla av främmande kropp), ögonfrans- och vellushårförändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal)	Punktat keratit, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärta, fotofobi, konjunktivit*	Ögonlocksödem, torra ögon, keratit*, dimsyn, makulaödem, inklusive cystoid makulaödem*, uveit*	Irit*, kornealödem*, kornea-erosion, periorbitalt ödem, trichiasis*, distichiasis, iriscysta*§; lokala hudreaktioner på ögonlocken, förmörkning av palpebralhuden på ögonlocken,	Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran
Hjärtat			Angina, palpitationer*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Astma*, dyspné*	Förvärrad astma	
Magtarmkanalen			Illamående*, kräkning*		
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag	Pruritus	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi*, artralgi*		
Allmänna symtom och reaktioner vid administreringsstället			Bröstmärta*		

*Biverkning identifierad efter att marknadsföringen påbörjats

§Frekvensen beräknad genom användning av regeln av tre (The Rule of 3)

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen information

d. Pediatrisk population

Inga data är tillgängliga med Monoprosts formulering

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Förutom okulär irritation och konjunktival hyperemi, finns inga andra okulära biverkningar kända om Monoprost överdoseras.

Om Monoprost förtärs av misstag kan följande information vara av värde: En flaska för 1 månads behandling innehåller 125 mikrogram latanoprost och en flaska för 3 månaders behandling innehåller 300 mikrogram latanoprost. Mer än 90 % genomgår första passagmetabolism i levern. Intravenös infusion av 3 mikrogram/kg hos friska frivilliga gav plasmanivåer på i medeltal 200 gånger de vid klinisk användning och gav inga symtom, men en dos på 5,5-10 mikrogram/kg orsakade illamående, buksmärtor, yrsel, trötthet, värmevallningar och svettningar. Hos apa har latanoprost infunderats intravenöst i doser om upp till 500 mikrogram/kg utan större effekter på det kardiovaskulära systemet.

Intravenös administrering av latanoprost hos apor har associerats med övergående bronkkonstriktion. Men hos patienter med måttlig bronkialastma, var bronkkonstriktion inte inducerad av latanoprost när läkemedlet appliceras lokalt på ögonen i en dos av sju gånger den kliniska dosen av Monoprost.

Om överdosering med Monoprost inträffar bör behandlingen vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom och miotika, prostaglandinanalogue, ATC-kod: S01EE01

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen latanoprost, en prostaglandin F2 α analog, är en selektiv prostanoid FP receptoragonist som sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammervatten.

Studier på djur och människa tyder på att den huvudsakliga verkningsmekanismen är ökad uveoskleral avrinning, även om viss ökning av flödeskapacitet (minskning av flödesmotstånd) har rapporterats hos människa.

Monoprost är en ögondroppslösning utan konserveringsmedel som tillhandahålls i en flerdosflaska med en pump.

Farmakodynamiska effekter

Sänkning av det intraokulära trycket hos människa inträder cirka 3 - 4 timmar efter administration och maximal effekt uppnås efter 8 - 12 timmar. Tryckreduceringen bibehålls i minst 24 timmar.

Pivotala studier har visat att latanoprost är effektivt som monoterapi. Dessutom har kliniska prövningar där man undersökte kombinationsanvändning utförts. Dessa innefattar studier som visar att latanoprost är effektivt i kombination med beta-adrenerga antagonister (timolol). Korta (1 eller 2 veckor) studier tyder på att effekten av latanoprost är additiv i kombination med adrenerga agonister (dipivalyladrenalin), perorala karbanhydrashämmare (acetazolamid) och åtminstone delvis additiv med kolinergera agonister (pilocarpin).

Kliniska prövningar har visat att latanoprost inte har någon signifikant effekt på produktionen av kammarvatten. Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på blod-kammarvatten-barriären.

Latanoprost har ingen eller försumbar effekt på den intraokulära blodcirkulationen när det används i klinisk dos och i studier på apor. Men mild till måttlig konjunktiv eller episkleral hyperemi kan uppstå vid topikal behandling.

Kronisk behandling med latanoprost av apor som genomgått extrakapsulär linsborttagning, påverkade inte de retinala blodkärlen vid bestämning med fluoresceinangiografi.

Latanoprost har inte orsakat fluoresceinläckage i det bakre segmentet av pseudofaka ögon hos människa under korttidsbehandling.

Latanoprost i kliniska doser har inte konstaterats ha någon signifikant farmakologisk effekt på hjärta-kärl eller andningsorganen.

Klinisk effekt och säkerhet

Monoprost evaluerades i en tremånaders, randomiserad, prövar-maskerad studie där Monoprost jämfördes med den konserverade 0,005 % latanoprost referensprodukten hos 404 patienter med okulär hypertension eller glaukom. Den primära effektvariabeln var förändringen av intraokulärt tryck vid baseline och dag 84.

Dag 84 var reduktionen av det intraokulära trycket inducerad av Monoprost -8,6 mmHg, dvs. -36 %. Det var jämförbart med reduktionen för den konserverade referensprodukten med 0,005 % latanoprost.

Sämst öga (mITT population)		Monoprost	Referensprodukt
Baseline (Dag 0)	n	189	164
	Mean ± SD	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
Dag 84	n	185	162
	Mean ± SD	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Mean change (Dag 0 – Dag 84)	n	185	162
	Mean ± SD	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
	[95% CI]	[-9,0 ; -8,3]	[-9,4 ; -8,7]
Statistisk analys	E (SE)	0,417 ± 0,215	
	[95%CI]	[-0,006; 0,840]	

Denna tremånaders studie visade följande biverkningar för Monoprost respektive latanoprost referensprodukten: irritation/brännande känsla/stickningar, inte vid instillation (vid dag 84, 6,8% för

Monoprost och 12,9% för latanoprost-referensprodukten) och konjunktival hyperemi (vid dag 84, 21,4% för Monoprost och 29,1% för latanoprost-referensprodukten). Beträffande systemiska biverkningar observerades inga större skillnader mellan de båda behandlingsgrupperna.

5.2 Farmakokinetik

Latanoprost (molekylvikt: 432,58) är en isopropylester prodrug, som i sig är inaktiv, men efter hydrolyt till sin syraform blir biologiskt aktiv.

Absorption

Prodrugen absorberas väl genom hornhinnan och allt läkemedel som når kammarvattnet har hydrolyserats under passagen genom hornhinnan.

Distribution

Studier på människa tyder på att högsta koncentrationen i kammarvatten uppnås omkring två timmar efter topikal administrering. Efter topikal applicering på apor, distribueras latanoprost främst i främre segmentet, bindhinnan och ögonlocken. Endast små mängder av läkemedlet når det bakre segmentet.

I en tremånaders, cross-over, randomiserad, pilotstudie med 30 hypertensiva eller glaukompatienter mättes plasmanivåer av latanoprost och 30 minuter efter instillation hade nästan alla patienter värden som understeg LOQ (40 pg/ml).

Metabolism och utsöndring

Det sker praktiskt taget ingen metabolism av syraformen av latanoprost i ögat. Den huvudsakliga metabolismen sker i levern. Halveringstiden i plasma är 17 minuter hos människa. De huvudsakliga metaboliterna 1,2-dinor och 1,2,3,4-tetranor metaboliter, utövar i djurstudier ingen eller endast svag biologisk aktivitet och utsöndras främst i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska toxiciteten av latanoprost har undersökts i flera djurarter. Generellt tolereras latanoprost väl med en säkerhetsmarginal mellan klinisk okulär dos och systemisk toxicitet på minst 1000 gånger. Höga doser av latanoprost, cirka 100 gånger den kliniska dosen/kg kroppsvikt, administrerat intravenöst till obedövade apor har visat sig öka andningsfrekvensen, troligen speglade bronkkonstriktion med kort varaktighet. I djurstudier har latanoprost inte konstaterats ha sensibiliserande egenskaper.

I ögat har inte toxiska effekter påvisats vid doser på upp till 100 mikrogram/öga/dag på kaniner och apor (klinisk dos är ungefär 1,5 mikrogram/öga/dag). Hos apa har dock latanoprost visat sig inducera ökad pigmentering av iris.

Mekanismen för ökad pigmentering verkar vara stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna i iris utan observerade proliferativa förändringar. Förändringen av färgen på iris kan vara bestående.

I kroniska okulära toxicitetsstudier har administrering av latanoprost med 6 mikrogram/öga/dag också visat sig inducera ökad palpebral fissur. Denna effekt är reversibel och inträffar vid doser över den kliniska dosen. Effekten har inte setts hos människa.

Latanoprost har visat sig vara negativt i tester av omvänd mutation hos bakterier, genmutationer i muslymfom och mikrokärntest hos mus. Kromosomavvikelse observerades *in vitro* med humana lymfocyter. Liknande effekter observerades med prostaglandin F_{2α}, en naturligt förekommande prostaglandin, och anger att detta är en klasseffekt.

Ytterligare mutagenicitetsstudier på ej planlagd DNA-syntes *in vitro/in vivo* hos råtta var negativa och indikerar att latanoprost inte har mutagen verkan. Karcinogenicitetsstudier på mus och råtta var negativa.

Latanoprost har inte visat sig ha någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet i djurstudier. I embryotoxicitetsstudien på råtta sågs ingen embryotoxicitet vid intravenösa doser (5, 50 och 250 mikrogram/kg/dag) av latanoprost. Men latanoprost inducerade embryoletala effekter hos kanin vid doser på 5 mikrogram/kg/dag och högre.

Dosen på 5 mikrogram/kg/dag (ungefär 100 gånger den kliniska dosen) orsakade signifikant embryofetal toxicitet kännetecknad av ökad incidens av sen resorption och abort, samt av minskad fostervikt.

Ingen teratogen potential har upptäckts.

Okulär toxicitet

Okulär administrering av monoprost ögondroppar till djur två gånger dagligen under 28 dagar visade inga lokala eller systemiska toxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogolglycerolhydroxisterarat 40
Sorbitol
Karbomer 974P
Makrogol 4000
Dinatriumedtat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter det att flaskan öppnats för första gången: 1 månad för 2,5 ml flaska; 3 månader för 6 ml flaska.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Efter det att flaskan öppnats för första gången: detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml (minst 70 droppar utan konserveringsmedel – 1 månads behandling) eller 6 ml (minst 190 droppar utan konserveringsmedel – 3 månaders behandling) flerdosflaska (HDPE) utrustad med pump, en Easygrip enhet med ergonomiska stöd och en förseglad kork (HDPE).

Förpackningsstorlekar:
Kartong med en 2,5 ml flaska.
Kartong med en 6 ml flaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32408

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 06.02.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 02.05.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.05.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats www.fimea.fi.