

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 polyoksyetyloitua 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 silmätippapullon kärjellä silmää ja sen ympäristöä.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysainetta. Potilaalle on kerrottava, että epäasianmukaisesti käsiteltyihin silmätippapulloihin 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 nävyihin. Tämä toimenpide tehdään vain ensimmäisellä käyttökerralla. Sitä ei tarvitse tehdä seuraavilla käyttökerroilla.

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 pigmентаaatiomuutosten eteneminen hidastuu ajan myötä ja pysähtyy viidenteen vuoteen mennessä. Lisääntyneen pigmентаaation vaikutusta on arvioitu pisimmillään viiden vuoden ajan. Latanoprostin avoimessa 5-vuotisessa turvallisuustutkimuksessa värikalvon pigmентаaatiomuutos 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 melaniinisällöstä, ei melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmентаatio 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 trabekkelidukokseen eikä muualle silmän etukammioon. Viisivuotisen kliinisen kokemuksen perusteella värikalvon lisääntyneellä pigmентаatiolla ei ole osoitettu kliinisesti haitallisia seurauksia. Latanoprostihoitoa voidaan jatkaa, vaikka värikalvon pigmентаatiota ilmenisikin. Potilasta on kuitenkin seurattava säännöllisesti ja latanoprostihoito voidaan keskeyttää, jos kliininen tila sitä vaatii.

Kokemukset latanoprostin käytöstä kroonisessa sulkukulmaglaukoomassa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukoomassa ja pigmenttiglaukoomassa 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 kaihi-leikkauksen 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 makrogoliglyserolirisiinioliaattia, hydrattuna (hydrattua polyoksietyloitua 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 ($\geq 1/10$) | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Melko harvainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Harvainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Hyvin harvainen ($< 1/10\ 000$) |
|--|---|---|---|---|--|
| Infektiot | | | | Herpeskeratiitti* | |
| Hermosto | | | Päänsärky*, heitehuimaus* | | |
| Silmät | Värikalvon Hyperpigmentaatio, lievä tai kohtalainen silmän sidekalvon verakkyys, 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 hämärtyminen, 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 sulkukseen syvenemiseen |
| Sydän | | | Angina, sydämentykytykset* | | Epästabiili angina |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Astma*, hengenahdistus* | Astman paheneminen | |
| Iho ja ihonalaiskudos | | | Ihottuma | Pruritus | |
| Luusto, lihakset ja | | | Lihaskipu*, nivelkipu* | | |

| | | | | | |
|---|--|--|------------|--|--|
| sidekudos | | | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Rintakipu* | | |

*Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus

§ 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. Latanoprostia 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, Prostaglandiini-analogit, ATC-koodi: S01EE01

Vaikutusmekanismi:

Latanoprostin vaikuttava aine F_{2α}-prostaglandiini-analogi 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 hiilihappoanhydraasestäjien (asetatsoliamidi) kanssa sekä ainakin osittain additiivinen kolinergisten agonistien (pilokarpiini) 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 0,005 % säilytysainetta sisältävään latanoprostiitevalmisteeseen 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 säilytysainetta 0,005 % sisältävän latanoprostiitevalmisteen käytön yhteydessä.

| Vaikeammin sairas silmä (mITT-populaatio) | Monoprost | Viitevalmiste |
|--|------------------|----------------------|
|--|------------------|----------------------|

| | | | |
|-------------------------------------|--|--|------------------------------------|
| Lähtötilanne (päivä 0) | n | 189 | 164 |
| | Keskiarvo ± keskihajonta | | |
| Päivä 84 | n | 24,1 ± 1,8 | 24,0 ± 1,7 |
| | Keskiarvo ± keskihajonta | | |
| Keskimuutos (päivä 0 – päivä 84) | n | 15,4 ± 2,3 | 15,0 ± 2,0 |
| | Keskiarvo ± keskihajonta | | |
| | [95 % :n luottamusväli] | -8,6 ± 2,6 [-9,0 ; -8,3] | -9,0 ± 2,4 [-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 verekyys (päivänä 84, 21,4 % Monoprost-silmätipoilla ja 29,1 % latanoprostiivitevalmisteella). Systeemisten haittavaikutusten osalta ei havittu merkittävää eroa kahden hoitoryhmän välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Latanoprosti (molekyylipaino 432,58) on isopropyyliesterin aihiolääke, joka on itsessään inaktiivinen, mutta joka hydrolysoituaan 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 metaboloidu 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 värikalvon 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 kromosomiaberraatioita *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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.01.2019

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