

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Monoprost 50 mikrogram/ml, ögondroppar, lösning i endosbehållare.

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, polyoxylhydrerad).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

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 patienter med glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 intraokulärt trycksänkande effekten.

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

Pediatrisk population:

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. En endosbehållare innehåller tillräckligt med ögondroppar för att behandla båda ögonen. Endast för engångsbruk.

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller något konserveringsmedel. Lösningen i en engångsbehållare ska användas omedelbart efter öppnandet för behandling av det sjuka ögat/ögonen. Eftersom sterilitet inte kan bibehållas efter att engångsbehållaren har öppnats, ska eventuellt överbliven lösning kastas bort omedelbart efter behandlingen.

Patienter ska instrueras:

- att undvika kontakt mellan pipettens spets och ögat eller ögonlocken,
- att använda ögondropparna omedelbart efter öppning av endosbehållaren och att slänga behållaren efter användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot latanoprost eller mot något hjälpämne i Monoprost (se 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 melanininnehåll i melanocyterna av 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 fräknar 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 kammarlinser, 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 kammarlinser, eller hos patienter med kända riskfaktorer för makulaödem.

Hos patienter med kända riskfaktorer för irit/uveit bör 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 är på 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 Monoprost 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 utvecklade 33 % av patienterna irispigmentering (se avsnitt 4.4). Andra okulära biverkningar är vanligen övergående och uppstår vid administreringen.

b. Tabell över biverkningar

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

Organsystem	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	Sällsynt ($\geq 1/10\,000$, <1/1\,000)	Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)
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	Punktat keratit, oftast utan symtom, blefarit, ögonsmärtor, 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,	Förändringar periorbitalt och på ögonlock resulterande i fördjupning av ögonlocksfåran

	främmande kropp), ögonfrans- och vellushårförändringar (ökad längd, tjocklek, pigmentering och antal)			förmörkning av palpebralhuden på ögonlocken	
Hjärtat			Angina, palpitationer*		Instabil angina
Andningsvägar, bröstkorg 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 administrering			Bröstsmärta*		

*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 finns tillgänglig.

d. Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga med Monoprost-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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 endosbehållare innehåller 10 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 F_{2a} analog, är en selektiv prostanoide FP receptagonist som sänker det intraokulära trycket genom att öka utflödet av kammarvatten.

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.

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 kolinerga 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 hydrolys till sin syraform blir biologiskt aktiv.

Absorption:

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

Distribution:

Studier på människa tyder på att högsta koncentrationen i kammervatten 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 obeddövade 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 råttor var negativa och indikerar att latanoprost inte har mutagen verkan. Karcinogenicitetsstudier på mus och råttor var negativa.

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

Dinatriumeditat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att påsen öppnats: Endosbehållarna ska användas inom 10 dagar.

Påbörjad endosbehållare: Läkemedlet ska användas omedelbart och endosbehållaren ska slängas efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Beträffande förvaring efter det första öppnandet se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 eller 10 endosbehållare (LDPE) med 0,2 ml ögondroppar, lösning i påsar (copolymer/aluminium/polyeten/papper eller PE/aluminium/PET).

Förpackningsstorlekar: Kartong med påsar, 5 (1x5), 10 (2x5), 10 (1x10), 30 (6x5), 30 (3x10), 90 (18x5) och 90 (9x10) endosbehållare.

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

46521

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-09-13/2019-11-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-05-12