

4. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Monoprost, øjendråber, opløsning, enkeltdosisbeholder (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

28012

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Monoprost

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml øjendråber, opløsning indeholder 50 mikrogram latanoprost.

Én øjendråbe indeholder cirka 1,5 mikrogram latanoprost.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml øjendråber, opløsning indeholder 50 mg ricinusolie, hydrogeneret, polyoxyleret.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder. (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk hos patienter med åben-vinkel glaukom og okulær hypertension.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Anbefalet dosering til voksne (inklusive ældre):*

Anbefalet behandling er én dråbe i det/de angrebne øje/øjne én gang dagligt. Optimal virkning opnås, hvis Monoprost administreres om aftenen.

Monoprost bør kun doseres en gang dagligt, da det er vist, at hyppigere administration mindsker den intraokulære trykreducerende virkning.

Hvis en dosis springes over, bør behandlingen fortsættes med næste dosis som normalt.

*Pædiatrisk population:*

Der foreligger ingen data for Monoprost-formuleringen.

Administration

Okulær anvendelse.

Ligesom med andre øjendråber anbefales det at sammenpresse tåresækken ved den mediale øjenkrog (punktlig okklusion) i et minut for at mindske muligheden for systemisk absorption. Dette bør gøres umiddelbart efter inddrypning af hver øjendråbe.

Kontaktlinser bør fjernes, inden drypning med øjendråberne, og kan genindsættes 15 minutter efter drypning.

Såfremt der anvendes mere end et topikalt øjenlægemiddel, bør lægemidlerne admini­streres med mindst 5 minutters mellemrum.

En enkeltdosisbeholder indeholder nok øjendråber til behandling af begge øjne.

Kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmidler. Opløsningen i én enkeltdosisbeholder skal anvendes umiddelbart efter anbrud til administration i det/de berørte øje/øjne. Da sterilitet ikke kan opretholdes, efter at den enkelte enkeltdosisbeholder er anbrudt, skal restindhold bortskaffes umiddelbart efter administration.

*Patienter bør instrueres i:*

* at undgå konktakt mellem flaskens spids og øjet eller øjenlåget
* at anvende opløsningen med øjendråber umiddelbart efter første anbrud af enkeltdosisbeholderen og at bortskaffe enkeltdosisbeholderen efter brug.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Latanoprost kan gradvist ændre øjenfarven ved at øge mængden af brunt pigment i iris. Før behandling indledes, bør patienten oplyses om risikoen for permanent ændring af øjenfarven. Unilateral behandling kan resultere i permanent heterochromi.

Ændringen i øjenfarven er overvejende set hos patienter med blandet farvning af iris, f.eks. blå-brun, grå-brun, gul-brun og grøn-brun. I studier med latanoprost ses ændringen sædvanligvis i de første 8 måneder af behandlingen, sjældent ved behandlingen igennem to og tre år og er ikke set efter fjerde års behandling. Hastigheden hvormed irispigmenteringen sker aftager med tiden og er stabil i fem år. Effekten på øget irispigmentering er ikke evalueret efter mere end fem års behandling. I et åbent 5-års sikkerhedsstudie med latanoprost udviklede 33% af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.8). Farveændringen af iris er i størstedelen af tilfældene svag, og ofte kan den ikke ses klinisk. Hyppigheden hos patienter med blandet farvning af iris ligger mellem 7% og 85% med den største hyppighed ved gul-brun iris. Hos patienter med homogene blå øjne er der ikke set ændringer, og hos patienter med homogene grå, grønne eller brune øjne er ændringen kun sjældent set.

Farveændringen skyldes øget melaninindhold i stroma melanocytterne i iris, og ikke en stigning i antallet af melanocytter. Den brune pigmentering breder sig typisk koncentrisk omkring pupillen mod periferien af det behandlede øje, men hele iris eller dele af denne kan blive mere brunlig. Der er ikke iagttaget yderligere stigning af brunt pigment i iris efter seponering af behandlingen. I de kliniske afprøvninger har den indtil nu ikke været forbundet med symptomer eller patologiske ændringer.

Hverken naevi eller pletter på iris er blevet påvirket af behandling. Akkumulation af pigment i trabekelværket eller andetsteds i forkammeret er ikke iagttaget i kliniske afprøvninger. Øget irispigmentering har efter 5 års klinisk erfaring ikke vist sig at have negative kliniske følger, og behandling med latanoprost kan fortsætte selv om der opstår irispigmentering. Patienterne bør dog undersøges regelmæssigt, og hvis den kliniske situation berettiger det, kan latanoprost behandlingen seponeres.

Der er begrænset klinisk erfaring med latanoprost ved kronisk lukket-vinkel glaukom, åben-vinkel glaukom hos pseudophakiske patienter og ved pigmentglaukom. Der er ingen erfaring med latanoprost ved inflammatorisk og neovaskulært glaukom, inflammatoriske øjenlidelser og medfødt glaukom. Latanoprost har ingen eller kun ringe virkning på pupillen, men der er ingen erfaring ved akutte anfald af lukket-vinkel glaukom. Det anbefales derfor, at latanoprost bruges med forsigtighed ved disse tilstande, indtil mere erfaring er opnået.

Der er begrænsede forsøgsdata for brug af latanoprost i den peri-operative periode ved katarakt operation. Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til patienter med herpetisk keratitis i anamnesen og bør undgås i tilfælde af aktiv herpes simplex keratitis og hos patienter med tidligere tilbagevendende herpetisk keratitis specifikt forbundet med prostaglandinanaloger.

Der er rapporteret om maculaødem (se pkt. 4.8) især hos aphakiske patienter, pseudophakiske patienter med iturevet bageste linsekapsel eller med forkammerlinser, samt til patienter med kendt risiko for cystoidt maculaødem (så som diabetes retinopati og retinalvene okklusion). Latanoprost bør anvendes med forsigtighed til aphakiske patienter, til pseudophagiske patienter med iturevet linsekapsel eller forkammerlinse, samt til patienter med kendt risiko for cystoidt maculaødem.

Hos prædisponerede patienter med kendte risikofaktorer for iritis/uveitis kan latanoprost anvendes med forsigtighed.

Der er begrænset erfaring med patienter med astma, men der er efter markedsføring rapporteret tilfælde af forværring af astma og/eller dyspnø. Astmapatienter bør derfor behandles med forsigtighed, indtil der er opnået tilstrækkelig erfaring, se også pkt. 4.8.

Der er set periorbital misfarvning af huden, hvor hovedparten af tilfældene stammer fra japanske patienter. Den hidtidige erfaring viser, at periorbital misfarvning af huden ikke er permanent og har i nogle tilfælde været reversibel ved fortsat behandling med latanoprost.

Latanoprost kan gradvis ændre øjenvipper og vellushår ved det behandlede øje og dets omgivelser. Disse ændringer omfatter øget længde, tykkelse og pigmentering, øget antal øjenvipper eller hår og øjenvipper, som vokser i forkert retning. Ændringer i øjenvipper forsvinder efter ophør af behandling.

Monoprost indeholder ricinusolie, hydrogeneret, polyoxyleret som kan medføre hudreaktioner. På nuværende tidspunkt er sikkerhedsdata fra langtidsstudier for dette hjælpestof ikke tilgængelige.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Definitive data vedrørende lægemiddelinteraktion er ikke tilgængelige.

Der er rapporteret paradoksale stigninger i det intraokulære tryk efter samtidig oftalmisk brug af to prostaglandinanaloger. Det frarådes derfor at bruge to eller flere prostaglandiner, prostaglandinanaloger eller prostaglandinderivater samtidigt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Dyrestudier med latanoprost har ikke vist påvirkning af fertilitet hos hverken mænd eller kvinder (se pkt. 5.3).

Graviditet

Sikkerheden ved brug af dette lægemiddel under graviditet er ikke fastslået. Latanoprost har potentielt skadelige farmakologiske virkninger med hensyn til graviditetsforløb, det ufødte eller det nyfødte barn. Monoprost bør derfor ikke anvendes under graviditet.

Amning

Latanoprost og dets metabolitter kan passere over i modermælken og Monoprost bør derfor ikke anvendes af ammende kvinder eller amningen bør ophøre.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af dette lægemiddel med hensyn til evnen til at føre motorkøretøj.

Som ved andre øjenpræparater kan inddrypning af øjendråber forårsage forbigående sløring af synet. Patienten bør ikke færdes i trafikken eller betjene maskiner før synet atter er normalt.

**4.8 Bivirkninger**

a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Størstedelen af bivirkningerne er relateret til øjnene. I et åbent 5-års sikkerhedsforsøg med latanoprost udviklede 33 % af patienterne irispigmentering (se pkt. 4.4). Øvrige øjenbivirkninger er generelt forbigående og forekommer i forbindelse med drypning.

b. Liste over bivirkninger

Bivirkninger og deres hyppigheder angivet nedenfor, er dem der er beskrevet for referenceproduktet.

Bivirkningerne er anført efter følgende hyppighed: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **System-organklasse** | **Meget almindelig**  ≥**1/10** | **Almindelig**  ≥**1/100 til <1/10** | **Ikke almindelig**  ≥**1/1.000 til <1/100** | **Sjælden**  ≥**1/10.0000 til <1/1.000** | **Meget sjælden**  **<1/10.000** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | ≥ |  |  | Herpetisk keratitis\*§ |  |
| Nervesystemet |  |  | Hovedpine\*;  svimmel-hed\* |  |  |
| Øjne | Øget irispigmentering; let til moderat konjunktival hyperæmi; øjenirritation (brændende fornemmelse, kløe, svien og ”følelse af fremmedlegeme i øjet”); ændring af øjenvipper og vellushår (øget længde, tykkelse, pigmentering og antal) | Punktformig keratitis uden symptomer hos de fleste; blefaritis, øjensmerter, fotofobi; konjunktivitis\* | Øjenlågsødem; tørre øjne, keratitis\*; sløret syn; makulaødem herunder cystoid makulaødem\*; uveitis\* | Iritis\*; ødemer i cornea\*; erosioner i cornea; periorbitalt ødem; trichiasis\*;  distichiasis; iriscyste\*§;  lokal hudirritation på øjenlågene; mørkfarvning af øjenlågshuden | Periorbitale og øjenlågsforandringer, der medfører fordybning af øjenlågets sulcus |
| Hjerte |  |  | Angina;  palpitationer\* |  | Ustabil angina |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Astma\*;  dyspnø\* | Astma  eksacerbation |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | Kvalme\*;  opkastning\* |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Udslæt | Pruritus |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Myalgi\*;  artralgi\* |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Bryst-smerter\* |  |  |

\*Bivirkninger rapporteret efter markedsføring

§Bivirkningsfrekvens estimeret ved brug af “the rule of three”

c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der foreligger ingen oplysninger.

d. Pædiatrisk population

Der foreligger ingen oplysninger for Monoprost.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Bortset fra okulær irritation og konjunktival hyperæmi kendes ingen andre okulære bivirkninger ved overdosering af Monoprost.

Hvis Monoprost indtages utilsigtet kan følgende information være nyttig: én enkeltdosisbeholder indeholder 10 mikrogram latanoprost. Mere end 90 % metaboliseres ved firstpass metabolisme i leveren. Intravenøs infusion af 3 mikrogram/kg til raske frivillige resulterede i en gennemsnitlig plasmakoncentration, som var 200 gange højere end ved klinisk behandling og gav ingen symptomer, men en dosis på 5,5-10 mikrogram/kg forårsagede kvalme, abdominale smerter, svimmelhed, træthed, hedeture og svedtendens. Latanoprost er blevet infunderet intravenøst hos aber i doser op til 500 mikrogram/kg uden større virkning på det kardiovaskulære system.

Intravenøs administration af latanoprost til aber har været forbundet med forbigående bronkokonstriktion. Bronkokonstriktion blev imidlertid ikke induceret af latanoprost hos patienter med moderat bronkial astma, når det er blevet givet lokalt i øjnene i doser der var 7 gange den kliniske dosis af Monoprost.

Behandlingen bør være symptomatisk, hvis der forekommer en overdosis med Monoprost.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S01EE01. Antiglaukommidler og miotika; prostaglandinanaloger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme:*

Den aktive substans latanoprost, en prostagladin F2α analog, er en selektiv prostanoid FP receptoragonist, som reducerer det intraokulære tryk ved at øge kammervandsafløbet.

Studier med dyr og mennesker tyder på, at den væsentligste virkningsmekanisme er øget uveoscleralt afløb, selvom der er rapporteret en vis øgning i afløbskapaciteten (reduktion af afløbsmodstand) hos mennesker.

*Farmakodynamisk virkning:*

Reduktion af det intraokulære tryk hos mennesker indsætter ca. 3-4 timer efter administration, og maksimal virkning nås efter 8-12 timer. Trykreduktion opretholdes i mindst 24 timer.

Pivotale studier har vist, at latanoprost er effektiv som monoterapi. Der er endvidere udført kliniske forsøg med kombinationsbehandling. Disse omfatter forsøg som viser, at latanoprost er effektivt i kombination med beta-adrenerge antagonister (timolol). Korttidsstudier (1 eller 2 uger) tyder på, at latanoprosts virkning er additiv ved kombination med adrenerge agonister (dipivalyl epinephrin), orale carboan­hydrase hæmmere (acetazolamid) og i hvert fald delvis additiv med kolinerge agonister (pilocarpin).

Kliniske afprøvninger har vist, at latanoprost ikke har signifikant virkning på produktionen af kammervand. Latanoprost har ikke vist sig at have nogen virkning på blod-kammervands-barrieren.

Latanoprost har ingen eller kun ubetydelig virkning på den intraokulære blod­cirkulation, når det anvendes i kliniske doser hos aber. Let til moderat konjunktival eller episcleral hyperæmi kan imidlertid opstå under lokal behandling.

Kronisk behandling med latanoprost af abeøjne, der har gennemgået ekstrakapsulær linse-ekstraktion, påvirkede ikke blodkarrene i retina. Dette blev påvist ved fluorescein angiografi.

Latanoprost har ikke induceret fluorescein lækage i det bageste kammer i pseudopha­kiske humane øjne efter korttidsbehandling.

Latanoprost i kliniske doser har ikke vist nogen signifikant farmakologisk virkning på det kardiovaskulære system eller respirationssystemet.

*Klinisk virkning og sikkerhed:*

Monoprost blev evalueret i et 3-måneders, randomiseret, investigator-maskeret studie, der sammenlignede ikke-konserverede Monoprost med det konserverede referenceprodukt, latanoprost 0,005% hos 404 patienter med okulær hypertension eller glaukom. Den primære effektparameter var ændring i intraokulært tryk mellem baseline og dag 84.

På dag 84 var den intraokulære trykreduktion, induceret af Monoprost, på -8,6 mmHg dvs. -36%. Det svarede til resultatet for det konserverede referenceprodukt, latanoprost 0,005%.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mest berørte øje**  **(mITT population)** |  | **Monoprost** | **Referenceprodukt** |
| Baseline (D0) | n  Gnsn. ± SD | 189  24,1 ± 1,8 | 164  24,0 ± 1,7 |
| D84 | n  Gnsn. ± SD | 185  15,4 ± 2,3 | 162  15,0 ± 2,0 |
| Gennemsnitlig ændring (D0 – D84) | n  Gnsn. ± SD  [95% CI] | 185  **-8,6 ± 2,6**  [-9,0 ; -8,3] | 162  **-9,0 ± 2,4**  [-9,4 ; -8,7] |
| Statistisk analyse | E (SE)  [95%CI] | **0,417 ± 0,215**  **[-0,006; 0,840]** | |

Dette 3-måneders studie viste de følgende bivirkninger for henholdsvis Monoprost og latanoprost referenceproduktet: irritation/brænden/svien ikke efter instillation (på dag 84, 6,8% for Monoprost og 12,9 % for latanoprost referenceprodukt) og konjunktival hyperæmi (på dag 84, 21,4% for Monoprost og 29,1% for latanoprost referenceprodukt). Med hensyn til systemiske bivirkninger, blev der ikke observeret store forskelle mellem de to behandlingsgrupper.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Latanoprost (mw 432,58) er et isopropylester prodrug, som i sig selv er inaktivt, men som efter hydrolyse til latanoprostsyre bliver biologisk aktiv.

*Absorption*

Prodrug absorberes godt gennem cornea, og alt stof, der passerer over i kammer­vandet, hydrolyseres ved passagen gennem cornea.

*Fordeling*

Studier med mennesker tyder på, at maksimal koncentration i kammervandet nås ca. 2 timer efter topikal administration. Efter topikal applikation hos aber fordeles latanoprost primært i forreste kammer, bindehinder og øjenlåg. Kun ubetydelige mængder af stoffet når bageste kammer.

I et tre-måneders, cross-over, randomiseret, pilot-studie med 30 patienter med hypertension eller glaukom blev plasmaniveauet af latanoprost målt og 30 minutter efter instillation, sås der hos næsten alle patienter værdier, som var under LOQ (40 pg/ml).

*Biotransformation og elimination*

Der er stort set ingen metabolisme af latanoprostsyre i øjet. Hoved­metabolismen finder sted i leveren. Plasmahalveringstiden er 17 minutter hos mennesker. Hovedmetabolitterne, 1,2-dinor og 1,2,3,4-tetranor metabolitterne udviser ingen eller kun svag biologisk aktivitet i dyrestudier og udskilles primært i urinen.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Latanoprosts okulære såvel som systemiske toksicitet er undersøgt hos adskillige dyrearter. Generelt tåles latanoprost godt med en sikkerhedsmargen mellem klinisk okulær dosis og systemisk toksicitet på mindst 1000 gange. Høje latanoprostdoser, ca. 100 gange klinisk dosis/kg legemsvægt administreret intravenøst til ikke-bedøvede aber øger respirationsfrekvensen, sandsynligvis pga. kortvarig bronkokonstriktion. Latanoprost har ikke vist sig at have allergene egenskaber i dyrestudier.

Der er ikke påvist toksiske virkninger i øjet ved doser op til 100 mikrogram­/øje/dag hos kaniner eller aber (klinisk dosis er ca. 1,5 mikrogram/øje/dag). Latanoprost forårsager imidlertid øget pigmentering af iris hos aber.

Mekanismen for øget pigmentering er tilsyneladende stimulation af melaninproduktio­nen i melanocytterne i iris, uden at der er iagttaget nogen proliferative ændringer. Farveændringen af iris kan være permanent.

Kroniske okulære toksicitetsstudier viser, at administration af latanoprost 6 mikrogram/øje/dag forårsager øget palpebral fissur. Denne virkning er reversibel og opstår ved doser over klinisk niveau. Denne effekt er ikke set hos mennesker.

Latanoprost er fundet negativ i revers mutationstests med bakterier, genmutation i muse-lymfomer og muse-mikronucleus test. Kromosom-ændringer er iagttaget in vitro med humane lymfocytter. Lignende virkninger er iagttaget med prostagladin F2α, et naturligt forekommende prostaglandin, hvilket tyder på at dette er en klasseeffekt.

Yderligere mutagenicitetsstudier in vitro/in vivo med ikke-planlagt DNA-syntese hos rotter var negative og tyder på, at latanoprost ikke har mutagent potentiale. Karcinogenicitetsstudier med mus og rotter var negative.

Latanoprost har ikke nogen virkning på mandlig eller kvindelig fertilitet i dyrestudi­er. I embryotoksicitetsstudier på rotter blev der ikke iagttaget nogen embryotoksici­tet ved intravenøse doser (5, 50 og 250 mikrogram/kg/dag). Latanoprost forårsagede imidlertid embryoletal virkning hos kaniner ved doser på 5 µg/kg/dag og derover.

Dosen på 5 mikrogram/kg/dag (ca. 100 gange klinisk dosis) forårsagede signifikant embryoføtal toksicitet karakteriseret ved øget hyppighed af sen resorption og abort samt nedsat fostervægt.

Der blev ikke påvist teratogent potentiale.

*Okulær toksicitet*

Okulær administration af Monoprost øjendråber til dyr to gange dagligt i 28 dage viste ingen lokal eller systemisk toksisk virkning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Sorbitol

Carbomer 974P

Macrogol 4000

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år i den ydre pakning.

Efter åbning af brevet: anvend enkeltdosisbeholderen inden for 10 dage.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen: anvendes straks og bortskaf enkeltdosisbeholderen efter brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25oC.

For opbevaring efter første anbrud, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholder med øjendråber, opløsning uden konserveringsmiddel, i breve.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

72304

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-