

Monoprost (T2345/T2346) 50 mikrog/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

30.9.2016, Version 3.3

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Monoprost (T2345/T2346) är ögondroppar, lösning utan konserveringsmedel som innehåller den aktiva substansen latanoprost.

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Monoprost (T2345/T2346) ögondroppar används för att behandla tillstånd som kallas öppenvinkelglaukom och okulär hypertension. Båda dessa tillstånd är förknippade med en ökning av trycket i ögat/ögonen, som så småningom kan påverka synen.

Det har uppskattats att det kommer att finnas cirka 59 miljoner människor med öppenvinkelglaukom senast år 2020. Riskfaktorer för öppenvinkelglaukom innefattar hög ålder, afrikanskt ursprung, ärftlighet, ökat tryck i ögat, närsynthet och minskad tjocklek på hornhinnan (hornhinnan är det genomskinliga skiktet framför ögat som täcker pupillen och regnbågshinnan [iris]).

Bilateral blindhet (blindhet på båda ögonen) på grund av glaukom antas påverka mer än 11 miljoner människor över hela världen senast år 2020.

Monoprost (T2345/T2346) ögondroppar tillhör en grupp läkemedel som kallas prostaglandiner. Det sänker trycket i ögat genom att öka det naturliga utflödet av vätska från ögat till blodomloppet.

När ögontrycket stiger skadas näthinnan (det ljuskänsliga membranet på baksidan av ögat) och synnerven som skickar signaler från ögat till hjärnan. Detta kan orsaka allvarlig synförlust och till och med blindhet. Genom att sänka trycket minskar Monoprost (T2345/T2346) risken för skada.

Läkemedlet kan endast fås på recept.

Dosen är en droppe Monoprost (T2345/T2346) i det påverkade ögat/ögonen en gång dagligen, helst på kvällen.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Företaget tillhandahåller data från publicerad litteratur av ett referensläkemedel som innehåller latanoprost (XALATAN) som redan har försäljningslov i den Europeiska unionen (EU).

Därutöver jämfördes Monoprost ögondroppar (T2345) med referensläkemedlet som innehåller 50 mikrog/ml (0,005 %) latanoprost och konserveringsmedel (XALATAN) hos 462 vuxna med okulär hypertension eller glaukom. I dessa studier).

- LT2345-P11-10/07 – 60 patienter – 6 veckor
- LT2345-P11-12/08 – 402 patienter – 3 månader

Det primära effektmåttet var genomsnittlig sänkning av ögontrycket. Efter 3 månader var effekten av Monoprost (T2345) densamma som för XALATAN.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Generellt representerade patienterna som deltog i de kliniska prövningarna den population som man kan förvänta sig får latanoprost, med undantag för barn, gravida eller ammande kvinnor, patienter med långt framskriden glaukom, patienter som genomgått starroperation, patienter som tidigare haft aktiv intraokulär inflammation och/eller intraokulär sjukdom.

Monoprost (T2345/T2346) innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (från ricinolja). Tillsvidare saknas data över okulär säkerhet vid långvarigt bruk av detta hjälpämne.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Allergiska reaktioner (överkänslighet)	Allergi som framkallats av lokal behandling av glaukom ses huvudsakligen i bindhinnan och runt ögat. Allvarliga allergiska reaktioner mot latanoprost är sällsynta.	Ja, genom att undvika att använda latanoprost till patienter som är överkänsliga mot latanoprost eller mot något av hjälpämnena eller till patienter med benägenhet för att utveckla allergi eller astma. Tidiga symtom ska också övervakas.
Förändrad färg på ögonen	Förmörkning av iris (frekvens $\geq 1/10$) och förmörkning runt ögonen (frekvens $> 1/100$, $< 1/10$) har rapporterats med latanoprost. Detta innebär ingen känd risk för synen eller hälsan.	Risken för förmörkning av iris verkar bero på ögonfärg före behandling. Patienter med icke homogen blå, grå eller nötblun iris får större förändringar.
Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen)	Hudförändringar verkar vara övergående efter att man slutat använda läkemedlet. Förmörkning av iris är ändå ofta bestående.	Försiktighet ska iaktas vid behandling av glaukom med prostaglandinanaloger (en grupp läkemedel dit latanoprost hör) i bara ett öga.
Hypertrikos (överdriven hårväxt)	Överdriven hårväxt anses vara en icke allvarlig och mild effekt i samband med användningen av prostaglandinanaloger.	När behandlingen med prostaglandinanaloger avslutas kan denna effekt upphävas men fullt bindande belägg har inte erhållits. Patienter med avvikande, inåtväxande ögonfransar ska övervakas för denna komplikation.
Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem)	Makulaödem har rapporterats under behandling med latanoprost och andra läkemedel som tillhör samma grupp. Denna effekt är ofta reversibel efter att man slutat använda läkemedlet.	Ja, genom att undvika att använda latanoprost till patienter som har genomgått starroperation eller annan ögonoperation samt till patienter med andra riskfaktorer för makulaödem såsom ögoninflammation, diabetes eller hypertension (høgt blodtryck). Om latanoprost används till dessa patienter ska de kontrollera synen regelbundet och omedelbart rapportera alla

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		förändringar. Om makulaödem uppstår ska läkemedlet inte användas på nytt för att undvika återfall.
Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit)	Symtomatisk irit (inflammation i iris) verkar vara en mindre vanlig biverkning för alla prostaglandinanaloger. Förloppet är i allmänhet mildt och inflammationen försvinner då man slutar använda läkemedlet med eller utan behandling med antiinflammatoriska läkemedel.	Ja, genom att använda latanoprost med försiktighet till patienter som tidigare haft irit, eller som har riskfaktorer för irit. Att återinsätta behandlingen efter händelser av irit är inte att rekommendera.
Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex virus</i>)	Utveckling av virusinfektion i ögat orsakad av <i>herpes simplex virus</i> (HSV) har rapporterats som en eventuell biverkning av latanoprost.	Ja, genom att använda latanoprost med försiktighet till patienter som har eller tidigare har haft virusinfektion i ögat orsakad av <i>herpes simplex virus</i> (HSV).
Sjukdomar i andningsvägarna (luftvägarna)	Sjukdomar i andningsvägarna såsom andnöd (svårighet att andas), astma och förvärrad astma har förknippats med användningen av prostaglandinanaloger.	Ja, genom att undvika att använda latanoprost till patienter som sedan tidigare har sjukdomar i andningsvägarna.
Hjärtsjukdomar	Hjärtsjukdomar såsom <i>angina pectoris</i> (smärta i bröstet, käken och ryggen), bradykardi (låg hjärtfrekvens), bröstsmärta har rapporterats i samband med administrering av latanoprost även om de anses vara mycket sällsynta.	Ja, genom att undvika att använda latanoprost till patienter som sedan tidigare har hjärt- och kärlsjukdomar.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner	När prostaglandinanaloger inte används på lämpligt sätt, d.v.s. inte exakt så som beskrivet i bipacksedeln eller som din läkare har talat om för dig, kan effekten minskas. Till exempel kan en högre daglig dos eller samtidig användning av en annan prostaglandinanalog minska effekten av Monoprost (T2345/T2346) ögondroppar.
Användning under graviditet och amning	Djurstudier med latanoprost har visat reproduktionstoxicitet. Gravida, fertila och ammande kvinnor utestöts från att delta i kliniska studier. Varken Monoprost T2345 eller T2346 ögondroppar ska användas under graviditet eller amning eller till fertila kvinnor om de inte använder lämpliga preventivmetoder.
Melanom (pigmenterad hudcancer)	Det är välkänt att prostaglandinanaloger orsakar pigmentförändringar (färgförändringar) i iris, ögonfransar och huden runt ögat. Mekanismen för ökad syntes av pigment är osäker. I de kliniska studierna för latanoprost med 462 patienter och friska frivilliga sågs inte melanom.

Risk	Vad är känt
	Fyra fall av melanom har rapporterats i litteraturen med latanoprost eller ett läkemedel som tillhör samma farmaceutiska grupp: ett fall av melanom i åderhinnan och två fall av hudmelanom med latanoprost och ett fall av melanom i ögonlocket med bimatoprost (en annan typ av prostaglandinanalogue). Ett direkt samband mellan användningen av prostaglandinanalogue och utvecklingen av melanom har ändå aldrig dokumenterats.
Blodkärlsjukdomar (hypertension)	Hypertension (högt blodtryck) har rapporterats i samband med administrering av latanoprost även om det anses vara mycket sällsynt. Blodkärlsjukdomar såsom arteriell hypertension (högt blodtryck) finns inte upptagna i den aktuella produktresumén för XALATAN. Hypertension är ändå upptaget i produktresuméerna för andra prostaglandinanalogue (t.ex. travoprost), t.ex. Izba och Travatan.
Användning för kosmetiska ändamål som ögonfransförbättrare	Överdriven hårväxt (hypertrikos) anses vara en icke allvarlig och mild effekt vid användning av prostaglandinanalogue. Hypertrikos avser en ökning av längd, tjocklek och/eller antal ögonfransar. Även om detta kan vara önskvärt ur en kosmetisk synvinkel hos vissa patienter kan en ensidig förekomst ändå vara oönskad. Det kan även påverka droppningen. Hos vissa patienter har detta missbruk identifierats med XALATAN och/eller andra prostaglandinläkemedel efter marknadsintroduktion.
Användning i pediatrik population	Under utvecklingen av Monoprost (T2345/T2346) ögondroppar har patienter under 18 år uteslutits från att delta i kliniska prövningar. Därmed har säkerhet och effekt av Monoprost (T2345/T2346) hos patienter under 18 år inte påvisats och användning till dessa patienter rekommenderas inte förrän ytterligare data blir tillgänglig. Jämförelseläkemedlet XALATAN studerades ändå nyligen hos barn och efter utvärdering av resultaten från dessa kliniska studier var den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) bedömning att nytta/risk förhållandet för användningen av 50 mg/ml latanoprost (0,005 %) ögondroppar, lösning i den pediatrika populationen (0 – < 18 åringar) var fördelaktigt. För barn i åldern 0 – < 3 år som huvudsakligen lider av primärt medfött glaukom (PCG) förblir kirurgi (t.ex. trabekulotomi/ goniotomi) det första behandlingsalternativet.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Okulär säkerhet vid långvarigt bruk (på grund av att produkten innehåller makrogolglycerolhydroxistearat [från ricinolja])	Monoprost (T2345/T2346) innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (från ricinolja) som kan orsaka fördröjda ögonreaktioner. Därför kommer fördröjda ögonreaktioner att övervakas noggrant.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och

rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
LT234-PIV-02/13: En fas IV, internationell, multicenter, randomiserad, ögonmaskerad studie under 3 månader med 3 parallella grupper som jämför med ett referensläkemedel (LUMIGAN 0,1 mg/ml [0,01 %] och LUMIGAN 0,3 mg/ml [0,03 %] UD). Det planeras att 360 patienter utvärderas.	Att fastställa säkerhet och effekt för MONOPROST ögondroppar jämfört med LUMIGAN 0,1 mg/ml [0,01 %] och LUMIGAN 0,3 mg/ml [0,03 %] UD hos patienter med primärt öppenvinkel glaukom eller okulär hypertension som först stabiliserats med enbart LUMIGAN 0,1 mg/ml [0,01 %]. Hos dessa patienter hade tecken och symtom på intolerans i ögat uppstått av tidigare använda ögondroppar.	Säkerhet och effekt	Pågående, påbörjad i december 2013. Planerad avslutning av klinisk fas: juli 2016.	Datum för slutrapport har ännu inte specificerats.
LT2345-PIV-05/13 En fas IV, multicenter, randomiserad, öppen studie under 3 månader med 2 parallella grupper som jämför Monoprost	Att fastställa säkerhet och effekt för MONOPROST ögondroppar jämfört med XALATAN hos patienter med primärt öppenvinkel	Säkerhet och effekt	Kliniska fasen avslutad.	Datum för slutrapport har ännu inte specificerats.

med ett referensläkemedel (XALATAN). Det planeras att 300 patienter utvärderas.	glaukom eller okulär hypertension som först stabiliserats med enbart XALATAN under minst 6 månader.			
---	---	--	--	--

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Studien som nämns ovan har inte varit ett krav för försäljningslov för Monoprost (T2345/T2346).

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
01	8.11.2013	<ul style="list-style-type: none"> Allergiska reaktioner (överkänslighet) Förändrad färg på ögonen Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex virus</i>) Svår astma eller astma som inte är under kontroll Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner Användning till gravida eller ammande kvinnor Användning till barn Säkerhet vid långvarigt bruk av makrogolglycerolhydroxistearat (från ricinolja) 	Första versionen av riskhanteringsplanen
02	20.12.2013	<ul style="list-style-type: none"> Allergiska reaktioner (överkänslighet) Förändrad färg på ögonen Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen) Hypertrikos (överdriven hårväxt) Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex virus</i>) Svår astma eller astma som inte är under kontroll Hjärtsjukdomar 	Tillägg av data avseende flerdosflaska utan konserveringsmedel och harmonisering med konkurrent.

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<ul style="list-style-type: none"> • Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner • Användning till gravida eller ammande kvinnor • Melanom • Användning till barn • Säkerhet vid långvarigt bruk av makrogolglycerolhydroxisterat (från ricinolja) 	
2.1	12.3.2015	<p>Identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiska reaktioner (överkänslighet) • Förändrad färg på ögonen • Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen) • Hypertrikos (överdriven hårväxt) • Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) • Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) • Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex virus</i>) • Svår astma eller astma som inte är under kontroll • Hjärtsjukdomar <p>Eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner • Användning till gravida eller ammande kvinnor • Melanom • Användning till barn • Användning för kosmetiska ändamål som ögonfransförbättrare (hypertrikos) <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerhet vid långvarigt bruk av makrogolglycerolhydroxisterat (från ricinolja) 	Uppdatering i samband med ändringsansökning FR/H/0499/001/11/006 för T2345
03	24.8.2015	<p>Identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiska reaktioner (överkänslighet) • Förändrad färg på ögonen • Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen) • Hypertrikos (överdriven 	Uppdatering i samband med ansökan om försäljningstillstånd FR/H/0499/002/DC (svar på frågorna vid dag 106 [D106]) för T2346 och inkludering

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p>hårväxt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) • Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) • Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex</i> virus) • Svår astma eller astma som inte är under kontroll • Hjärtsjukdomar <p>Eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner • Användning till gravida eller ammande kvinnor • Melanom • Högt blodtryck (hypertension) • Användning till barn • Användning för kosmetiska ändamål som ögonfransförbättrare (hypertrikos) <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerhet vid långvarigt bruk av makrogolglycerolhydroxisterat (från ricinolja) 	<p>av erfarenheter efter marknadsintroduktion för T2345</p> <p>(versionen endast inlämnad till referensmedlemsstaten Frankrike i utkastet till svarsdokument för ansökning FR/H/0499/002/DC D106)</p>
3.1	10.6.2016	<p>Identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiska reaktioner (överkänslighet) • Förändrad färg på ögonen • Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen) • Hypertrikos (överdriven hårväxt) • Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) • Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) • Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex</i> virus) • Svår astma eller astma som inte är under kontroll • Hjärtsjukdomar 	<p>Små ändringar ("vindstilla" [airless] borttaget) i samband med ansökan om försäljningstillstånd FR/H/0499/002/DC vid dag 106 (D106) för Monoprost (T2346)</p> <p>(versionen FR/H/0499/002/DC inlämnad till alla medlemsstater vid dag 106 (D106))</p>

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p>Eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner • Användning till gravida eller ammande kvinnor • Melanom • Högt blodtryck (hypertension) • Användning till barn • Användning för kosmetiska ändamål som ögonfransförbättrare (hypertrikos) <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerhet vid långvarigt bruk av makrogolglycerolhydroxisterat (från ricinolja) 	
3.2	22.8.2016	<p>Identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergiska reaktioner (överkänslighet) • Förändrad färg på ögonen • Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen) • Hypertrikos (överdriven hårväxt) • Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) • Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) • Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex virus</i>) • Svår astma eller astma som inte är under kontroll • Hjärtsjukdomar <p>Eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner • Användning till gravida eller ammande kvinnor • Melanom • Högt blodtryck (hypertension) • Användning till barn • Användning för kosmetiska ändamål som ögonfransförbättrare (hypertrikos) <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerhet vid långvarigt 	Små uppdateringar i samband med ansökan om försäljningstillstånd FR/H/0499/002/DC (svar på frågorna D120 och D145)

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		bruk av makrogolglycerolhydroxisterat (från ricinolja)	
3.3	30.9.2016	<p>Identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> Allergiska reaktioner (överkänslighet) Förändrad färg på ögonen Hyperpigmentering (förmörkning runt ögonen) Hypertrikos (överdriven hårväxt) Ökad risk för svullnad av näthinnan (makulaödem inklusive cystiskt makulaödem) Ökad risk för inflammation i iris, den färgade delen av ögat (irit/uveit) Ökad risk för virusinfektioner i ögat (<i>Herpes simplex virus</i>) Svår astma eller astma som inte är under kontroll Hjärtsjukdomar <p>Eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk för överdos i ögat eller samtidig användning av andra prostaglandiner Användning till gravida eller ammande kvinnor Melanom Högt blodtryck (hypertension) Användning till barn Användning för kosmetiska ändamål som ögonfransförbättrare (hypertrikos) <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> Säkerhet vid långvarigt bruk av makrogolglycerolhydroxisterat (från ricinolja) 	Ändring av föreslagen produktresumé för Monoprost (T2346) ögondroppar (T2346) (version 08) i samband med ansökan om försäljningstillstånd FR/H/0499/002/DC (D195)