

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polprost, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu (*Latanoprostum*), co odpowiada 0,005% w/v.
1 kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku (co odpowiada 0,02% w/v).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem śródgałkowym.

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem śródgałkowym i jaskrą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych (również u osób w podeszłym wieku):

Zalecaną dawką jest jedna kropla podawana raz na dobę do chorego oka (oczu). Optymalne działanie uzyskuje się podając produkt Polprost wieczorem.

Latanoprostu nie należy stosować częściej niż raz na dobę, gdyż wykazano, że częstsze podawanie zmniejsza działanie leku obniżające ciśnienie śródgałkowe.

W razie pominięcia jednej dawki leku, leczenie należy kontynuować, stosując następną dawkę o zwykłej porze.

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu zmniejszenia ewentualnego wchłaniania leku do krwi zaleca się uciskanie przez minutę worka spojówkowego przy kącie wewnętrznym szpary powiekowej (ucisk punktowy) niezwłocznie po podaniu każdej kropli.

Przed zastosowaniem kropli należy wyjąć soczewki kontaktowe. Można je założyć ponownie po 15 minutach.

Jeśli pacjent stosuje więcej niż jeden lek okulistyczny do stosowania miejscowego, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między podaniem kolejnego leku.

Dzieci i młodzież

Produkt Polprost można stosować u dzieci i młodzieży w takiej samej dawce, jak u dorosłych. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania u wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Ilość danych uzyskanych u pacjentów w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) jest bardzo ograniczona (patrz punkt 5.1).

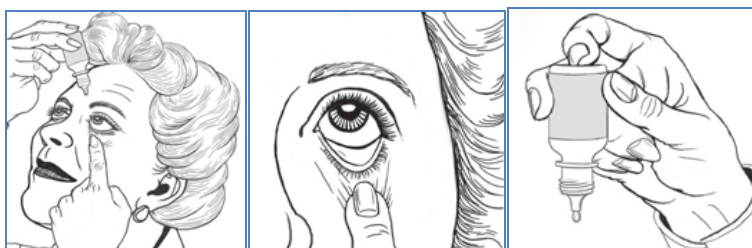
Sposób stosowania

Podanie do oka.

Butelka typu DROP-TAINER® została zaprojektowana tak, aby zapewnić podanie dokładnej dawki produktu leczniczego. Przed jej użyciem należy uważnie przeczytać całą instrukcję.



1. Jeśli pacjent stosuje inne miejscowo podawane leki do oczu, należy je stosować co najmniej 5 minut przed lub po zakropleniu produktu leczniczego Polprost.
2. Przed każdym zakropleniem leku należy umyć ręce.
3. Przed pierwszym zastosowaniem produktu leczniczego należy upewnić się, że opaska zabezpieczająca nie jest uszkodzona.
4. Zerwać opaskę zabezpieczającą.
5. Przed każdym użyciem wstrząsnąć butelkę jeden raz i odkręcić zakrętkę.
6. Odwrócić butelkę do góry dnem i ująć ją między kciuk a palec środkowy (z wnętrzem dłoni skierowanym do ciała).



7. Odchylić głowę trzymając butelkę nad chorym okiem.
8. Palcem drugiej dłoni delikatnie odciągnąć dolną powiekę, tworząc „kieszonkę” w kształcie litery V między gałką oczną a powieką. Nie dotykać oka końcówką dozownika.
9. Położyć palec wskazujący ręki trzymającej butelkę, jak pokazano na rysunku i naciskając dno butelki odmierzyć jedną kroplę leku. Nie ścisnąć boków butelki. Trzymając głowę odchyloną zamknąć oko, pozwalając na wchłonięcie się leku.
10. Jeśli lekarz zalecił podanie leku do obu oczu, wkroplić lek do drugiego oka powtarzając czynności z punktów od 6 do 9.
11. Dokładnie zamknąć butelkę zakrętką.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka przez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może spowodować trwałą heterochromię.

Zmianę barwy oka obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, tzn. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W przebiegu badań z zastosowaniem latanoprostu początek zmiany barwy miał miejsce przeważnie w ciągu pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w drugim lub trzecim roku, ale nigdy po upływie czterech lat leczenia. Zmiana pigmentacji tęczęwki zmniejsza się z czasem i stabilizuje w okresie 5 lat. Nie oceniano takiej zmiany w okresie dłuższym niż 5 lat. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, zmiana zabarwienia tęczęwki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zmiana ta jest nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Jej częstość wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi od 7% do 85%, z czego największa jest u osób z żółtobrązowym zabarwieniem tęczęwki.

U pacjentów z jednorodnym niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast w przypadku oczu szarych, zielonych lub brązowych zmiany obserwowano rzadko.

Zmiana koloru jest spowodowana zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki, a nie zwiększeniem ilości melanocytów. Zwykle brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w leczonym oku, ale również cała tęczęwka lub jej część może stać się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczęwki. Dotychczasowe badania kliniczne nie wykazały, aby zmiana koloru tęczęwki wiązała się z wystąpieniem jakichkolwiek objawów lub zmian patologicznych.

Leczenie nie wpływa na znamiona lub na plamki obecne wcześniej na tęczęwce. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania lub w innych miejscach komory przedniej oka. Na podstawie pięcioletniego doświadczenia klinicznego nie stwierdzono, aby zwiększona pigmentacja tęczęwki była przyczyną jakichkolwiek negatywnych następstw, więc w przypadku takiej zmiany leczenie latanoprostem można kontynuować. Jednak pacjentów należy systematycznie kontrolować i przerwać leczenie latanoprostem, jeśli wymaga tego ich stan kliniczny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka.

Latanoprost nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku podczas ostrych napadów jaskry z zamkniętym kątem. Z tego względu do czasu uzyskania większej ilości danych zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu w tych stanach chorobowych.

Ilość danych z badań dotyczących stosowania latanoprostu w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy jest ograniczona. Lek należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, a unikać jego stosowania w przypadku czynnego opryszczkowego zapalenia rogówki i u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, w szczególności związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyny.

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku plamki żółtej (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakcją, pacjentów z pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, bądź u pacjentów ze znanym ryzykiem torbielowatej

postaci obrzęku plamki (takim jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żyły siatkówki). Latanoprost należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki/ zapalenia błony naczyniowej oka.

Doświadczenie dotyczące stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, ale istnieją doniesienia o przypadkach zaostrzenia objawów astmy i (lub) duszności w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych (patrz także punkt 4.8).

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoczołowej, a większość doniesień dotyczy pacjentów pochodzących z Japonii. Dotychczasowe doświadczenie wskazuje, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie jest trwała i w niektórych przypadkach ustępuje w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów meszkowych powieki leczonego oka i jego okolicy, a zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują po zakończeniu leczenia.

Polprost zawiera środek konserwujący benzalkoniowy chlorek (0,2 mg/ml), który może wnikać do miękkich soczewek kontaktowych i odbarwiać je.

Soczewki kontaktowe należy wyjąć przed zastosowaniem produktu Polprost i założyć je ponownie po 15 minutach od podania leku.

Istnieją doniesienia, że benzalkoniowy chlorek powoduje podrażnienie oka, suchość oka i może działać na powierzchnię rogówki.

Polprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z upośledzeniem czynności rogówki. Ponadto podczas długotrwałego stosowania latanoprostu u tych pacjentów konieczne jest kontrolowanie przebiegu leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące stosowania u wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat, głównie z pierwotną jaskrą wrodzoną (ang. Primary Congenital Glaucoma, PCG), leczeniem pierwszego rzutu pozostaje zabieg chirurgiczny (np. trabekulotomia lub goniotomia).

Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania latanoprostu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dostępnych ostatecznych danych dotyczących interakcji.

Istnieją doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch leków z grupy analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Ma on potencjalnie niebezpieczny wpływ na przebieg ciąży, na płód lub na noworodka. Dlatego latanoprostu nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego. Z tego względu kobiety karmiące piersią albo nie powinny stosować produktu Polprost, albo powinny przerwać karmienie na czas leczenia.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu latanoprostu na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych okulistycznych produktów leczniczych, podanie kropli do oczu może spowodować przemijające niewyraźne widzenie. Do czasu jego ustąpienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczą głównie narządu wzroku. W trwającym 5 lat otwartym badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne okulistyczne działania niepożądane są na ogół przemijające i występują tylko podczas podawania dawki leku.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						opryszczko- we zapalenie rogówki
Zaburzenia układu nerwowego						ból głowy; zawroty głowy
Zaburzenia oka	nasilona pigmentacja tęczówki; łagodne lub umiarkowane przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (uczucie pieczenia, chropowatości, świąd, klucie lub uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mieszkowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie zwiększenie ilości – znacząca większość	przemijające punktowate ubytki nabłonka, w większości bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka	obrzęk powiek; suche oko; zapalenie rogówki; niewyraźne widzenie; zapalenie spojówek	zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka (w większości przypadków u pacjentów z istniejącymi sprzyjającymi czynnikami); obrzęk płamki; objawowy obrzęk i ubytki rogówki; obrzęk okołoczołowy; zmiany kierunku wyrastania	zmiany wokół oczu i na powiekach powodujące pogłębienie górnego rowka powieki	torbiel tęczówki

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	przypadków dotyczy Japończyków)			rzęs, co może powodować podrażnienie oka; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs przy ujściu gruczołów tarczowych (<i>distichiasis</i>), światłowstręt		
Zaburzenia serca					nasilenie objawów choroby u pacjentów z dławicą piersiową	kołatanie serca*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma, zaostrzenie astmy i duszność		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka skórna	miejscowa reakcja skórna na powiekach; ciemnienie skóry powiek		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						ból mięśni; ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					ból w klatce piersiowej, u niektórych pacjentów ze znacznie uszkodzoną rogówką bardzo rzadko notowano przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany	

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkotrwałych (≤ 12 tygodni) badaniach klinicznych z udziałem 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie notowano żadnych nowych działań niepożądanych. Również profil bezpieczeństwa krótkotrwałego leczenia w różnych podgrupach populacji pediatrycznych był zbliżony (patrz punkt 5.1). Działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, są zapalenie nosogardzieli oraz gorączka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie są znane inne okulistyczne działania niepożądane, związane z przedawkowaniem latanoprostu.

W razie nieumyślnego spożycia produktu Polprost przydatne mogą być następujące informacje: jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% leku metabolizowane jest podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Podany w dożylniej infuzji latanoprost w dawce 3 mikrogramów/kg mc. osiągał średnie stężenie w osoczu zdrowych ochotników 200 razy większe niż podczas leczenia w warunkach klinicznych i nie wywołał żadnych objawów, zaś podany w dawce od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. powodował nudności, ból brzucha, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, uderzenia gorąca i pocenie się. U małą dożylna infuzja latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wpływała znacząco na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylnie podanie latanoprostu małpom wiązało się z przemijającym skurczem oskrzeli. Jednak u pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową latanoprost stosowany miejscowo do oka w dawce siedem razy większej niż dawka lecznicza nie wywołał skurczu oskrzeli.

W razie przedawkowania latanoprostu należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne; leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01EE01

Substancja czynna, latanoprost, jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$ i wybiórczym prostanoidowym agonistą receptora FP, który zmniejsza ciśnienie śródgałkowe przez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego u ludzi następuje po upływie około 3 do 4 godzin od podania, a maksymalne działanie uzyskuje się po upływie 8 do 12 godzin. Zmniejszone ciśnienie śródgałkowe utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Badania na zwierzętach i u ludzi wskazują, że głównym mechanizmem działania jest zwiększenie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego, chociaż u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu).

Kluczowe badania wykazały skuteczność latanoprostu w monoterapii. Ponadto przeprowadzono badania kliniczne dotyczące stosowania leczenia skojarzonego, w tym badania wykazujące skuteczność latanoprostu w skojarzeniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Krótkotrwałe badania (trwające 1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu stosowanego w skojarzeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz co najmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilokarpina).

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie wpływa znacząco na wytwarzanie cieczy wodnistej. Nie stwierdzono również żadnego wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach na małpach latanoprost stosowany w dawce leczniczej nie wpływał lub wpływał nieznacznie na śródgałkowe krążenie krwi. Jednak podczas stosowania miejscowego może wystąpić łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek lub nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwałe stosowanie latanoprostu u małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki nie miało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakiją latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Nie stwierdzono istotnego farmakologicznego działania latanoprostu w dawkach leczniczych na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat wykazano w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z nadciśnieniem w gałce ocznej i jaskrą wieku dziecięcego. Do badania włączono noworodki urodzone po 36. tygodniu ciąży. Pacjentom podawano albo latanoprost 0,005% raz na dobę, albo tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dzieciom w wieku poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania skuteczności było średnie zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego (ang. intraocular pressure, IOP) w 12. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych. Średnie zmniejszenie wartości IOP w grupach otrzymujących latanoprost i tymolol było podobne. Również we wszystkich grupach wiekowych (od 0 do <3 lat, od 3 do <12 lat i od 12 do 18 lat) średnie zmniejszenie wartości IOP w 12. tygodniu po podaniu latanoprostu i tymololu było podobne. Jednak dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do <3 lat uzyskano tylko u 13 pacjentów otrzymujących latanoprost, a w badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży nie wykazano znaczącej skuteczności u 4 pacjentów reprezentujących grupę wiekową od 0 do <1 roku. Nie są dostępne dane dotyczące wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Zmniejszenie wartości IOP u pacjentów z pierwotną wrodzoną jaskrą (PCG) otrzymujących latanoprost i otrzymujących tymolol było podobne. Wyniki uzyskane w podgrupie z jaskrą inną niż PCG (tj. młodzieńcza jaskra z otwartym kątem, jaskra w bezsoczewkowości) były podobne do wyników w grupie PCG.

Wpływ na wartość IOP obserwowano po pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywał się on przez cały 12-tygodniowy okres badania, podobnie jak u dorosłych.

Tabela: Obniżenie ciśnienia śródgałkowego (mmHg) po 12 tygodniach leczenia i wartości wyjściowe				
	Latanoprost N=53		Tymolol N=54	
Średnia wyjściowa (OS)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana wobec średniej wartości wyjściowych [†] po 12 tygodniach (OS)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
poziom istotności (p) vs. tymolol	0,2056			
	PCG N=28	Nie-PCG N=25	PCG N=26	Nie-PCG N=28
Średnia wyjściowa (OS)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana wobec średniej wartości wyjściowych [†] po 12 tygodniach (OS)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
poziom istotności (p) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

OS: odchylenie standardowe

[†] Estymacja na podstawie analizy kowariancji (ANCOVA).

PCG – jaskra pierwotna wrodzona

Nie-PCG – jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432,58) jest nieaktywnym prolekiem, estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną. Prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

Badania przeprowadzone u ludzi wskazują, że lek osiąga maksymalne stężenie w cieczy wodnistej po upływie około 2 godzin od podania miejscowego. Latanoprost podany do oka małej jest dystrybuowany głównie do komory przedniej, spojówek i powiek. Jedynie minimalne ilości produktu leczniczego docierają do komory tylnej oka.

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w osoczu człowieka wynosi 17 minut. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że główne metabolity (1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor) nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną i wydalone są przede wszystkim w moczu.

Dzieci i młodzież

Otwarte badanie farmakokinetyczne dotyczące stężenia kwasu latanoprostowego w osoczu przeprowadzono u 22 dorosłych i 25 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do <18 lat) z nadciśnieniem ocznym i jaskrą. Pacjenci wszystkich grup wiekowych otrzymywali raz na dobę przez co najmniej 2 tygodnie jedną kroplę 0,005% latanoprostu do każdego oka. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy u dzieci w wieku od 3 do <12 lat była około 2-krotnie większa niż u dorosłych, a u dzieci w wieku poniżej 3 lat 6-krotnie większa. Jednak margines bezpieczeństwa dla ogólnoustrojowych działań niepożądanych był zachowany (patrz punkt 4.9). We wszystkich grupach wiekowych mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosiła 5 minut po podaniu dawki leku. Średni (mediana) okres półtrwania w fazie eliminacji był krótki (<20 minut), podobny u dzieci, młodzieży i dorosłych, i nie prowadził do kumulacji kwasu latanoprostowego w krążeniu ogólnym w stanie równowagi dynamicznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność miejscową oraz ogólnoustrojową latanoprostu badano na różnych gatunkach zwierząt. Latanoprost jest na ogół dobrze tolerowany, a margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej przeliczonej na kg masy ciała, podawane dożylnie nieznieczulonym małpom powodowały zwiększenie częstości oddechów, odpowiadające prawdopodobnie krótkotrwałemu skurczowi oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano alergizującego działania leku.

U królików lub małp nie obserwowano toksycznego działania na oko podczas stosowania leku w dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawką leczniczą jest około 1,5 mikrograma/oko/dobę). Wykazano jednak, że u małp latanoprost pobudza zwiększenie pigmentacji tęczówki. Wydaje się, że zwiększenie pigmentacji jest skutkiem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach zrębu tęczówki bez zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach toksyczności przewlekłej stwierdzono, że latanoprost w dawce dobowej 6 mikrogramów/oko wywołuje również poszerzenie szpary powiekowej. Działanie to jest odwracalne i występuje po podaniu dawek większych od leczniczych. Działania takiego nie obserwowano u ludzi. W badaniach laboratoryjnych latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście mutacji powrotnej u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojądrowym u myszy. W badaniach

limfocytów ludzkich *in vitro* obserwowano aberracje chromosomowe. Podobne działania widoczne były również po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F_{2α}, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności *in vitro* i (lub) *in vivo* prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA dały wynik ujemny, co wskazuje na brak właściwości mutagennych leku. Badania rakotwórczości u myszy i szczurów także dały wynik ujemny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu latanoprostu na płodność samców lub samic. U szczurów, którym podawano dożylnie latanoprost w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg mc. na dobę, nie wykazano toksycznego działania na zarodki. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach co najmniej 5 mikrogramów/kg mc./dobę wykazywał działanie letalne na zarodek.

Dawka 5 mikrogramów/kg mc./dobę (około stukrotnie większa od dawki leczniczej) miała znaczące działanie toksyczne na zarodek i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenne latanoprostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny (E339)
Sodu chlorek
Disodu fosforan bezwodny (E339)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że zmieszanie kropli do oczu zawierających tiomersal z latanoprostem powoduje wytrącenie osadu. Jeśli stosowane są oba leki, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C).
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE typu DROP-TAINER® o pojemności 4 ml z kroplomierzem z LDPE, polipropylenową (PP) zakrętką w kolorze turkusowym i opaską zaciskającą z PVC wokół szyjki i zakrętki, w tekturowym pudełku.

Każda butelka z kroplomierzem zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu (co odpowiada około 90 kroplom roztworu).
Wielkość opakowań: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18344

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.06.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.10.2017