

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polprost Plus, 50 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera 50 mikrogramów latanoprostu (*Latanoprostum*) i 6,8 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu (*Timololum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,20 mg/ml (środek konserwujący).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór  
Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Polprost Plus jest wskazane u dorosłych w celu zmniejszenia ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem i z nadciśnieniem śródgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane beta-adrenolityki lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku)*

Zalecaną dawką jest jedna kropla podawana raz na dobę do chorego oka (oczu).

W razie pominięcia jednej dawki leku leczenie należy kontynuować, stosując następną dawkę o zwykłej porze. Podana dawka nie powinna być większa niż jedna kropla do chorego oka (oczu) na dobę.

##### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Polprost Plus u dzieci i młodzieży.

##### Sposób podawania

Przed zakropieniem produktu leczniczego należy wyjąć soczewki kontaktowe. Można je założyć ponownie po 15 minutach.

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

Ucisk punktowy lub zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie leku do krwi, co może spowodować zmniejszenie jego ogólnych działań niepożądanych i zwiększenie działania miejscowego.

### 4.3 Przeciwwskazania

Polprost Plus jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- reaktywną chorobą dróg oddechowych, w tym z astmą oskrzelową lub astmą oskrzelową w wywiadzie, z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym II° lub III° niekontrolowanym przez rozrusznik serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogennym.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Działanie ogólnoustrojowe

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, latanoprost z tymololem jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Ze względu na obecność tymololu, który jest beta-adrenolitykiem, po podaniu do oka mogą wystąpić tego samego rodzaju sercowo-naczyniowe, płucne i inne działania niepożądane, jak po ogólnym podaniu beta-adrenolityków. Częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym podaniu do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposób ograniczenia wchłaniania do krwi, patrz punkt 4.2.

#### Zaburzenia serca

Należy w sposób krytyczny ocenić leczenie beta-adrenolitykami pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (np. z chorobą niedokrwienną serca, z dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) i z niedociśnieniem tętniczym oraz rozważyć zastosowanie u nich innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi należy obserwować, czy występują u nich objawy pogorszenia przebiegu choroby i reakcje niepożądane.

Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Donoszono o reakcjach ze strony serca i rzadko o zgonie w wyniku niewydolności serca po podaniu tymololu.

#### Zaburzenia naczyniowe

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby lub zespołu Raynauda) należy leczyć z zachowaniem ostrożności.

#### Zaburzenia oddechowe

Po zastosowaniu niektórych okulistycznych beta-adrenolityków notowano reakcje oddechowe, w tym zgon pacjentów z astmą w wyniku skurczu oskrzeli.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu lekkim lub umiarkowanym produkt leczniczy Polprost Plus należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy korzyść z leczenia przeważa nad możliwym ryzykiem.

#### Hipoglikemia lub cukrzyca

Beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów ze spontaniczną hipoglikemią lub chwiejną cukrzycą, gdyż leki te mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Leki beta-adrenolityczne mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

#### Choroby rogówki

Okulistyczne leki beta-adrenolityczne mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

### Inne leki beta-adrenolityczne

Jeśli tymolol jest stosowany u pacjentów leczonych doustnym beta-adrenolitykiem, możliwe jest nasilenie wpływu na ciśnienie śródgałkowe lub spotęgowanie znanych działań wynikających z zablokowania receptorów beta-adrenergicznych. Należy uważnie obserwować reakcję tych pacjentów na leczenie. Nie zaleca się jednoczesnego podawania dwóch miejscowo stosowanych leków beta-adrenolitycznych (patrz punkt 4.5).

### Reakcje anafilaktyczne

Podczas przyjmowania leków beta-adrenolitycznych pacjenci z atopią w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różne alergeny w wywiadzie mogą być bardziej wrażliwi na powtórny kontakt z takimi alergenami i nie reagować na standardowe dawki adrenaliny stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

### Odwarstwienie naczyniówki

Podczas stosowania wodnych roztworów leków obniżających ciśnienie śródgałkowe (tj. tymolol, acetazolamid) obserwowano przypadki odwarstwienia naczyniówki po zabiegach filtracyjnych.

### Znieczulenie ogólne

Okulistyczne leki beta-adrenolityczne mogą blokować ogólnoustrojowe działania beta-agonistów, np. adrenaliny. Należy poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu.

### Leczenie skojarzone

Możliwe są interakcje tymololu z innymi lekami; patrz punkt 4.5.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania dwóch miejscowo stosowanych leków beta-adrenolitycznych lub dwóch miejscowo stosowanych prostaglandyn.

### Działania dotyczące oczu

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka przez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie, jak w przypadku latanoprostu w kroplach do oczu, zwiększoną pigmentację tęczęwki obserwowano (na podstawie zdjęć) u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych latanoprostem/tymololem przez okres do jednego roku. Takie działanie obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko-szaro-brązowych. Zmiana barwy oka spowodowana jest zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. 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. U pacjentów z jednorodnym, niebieskim, szarym, zielonym lub brązowym zabarwieniem oczu zmianę obserwowano rzadko podczas dwuletniego leczenia w ramach badań klinicznych z zastosowaniem latanoprostu.

Zmiana koloru tęczęwki następuje powoli i może pozostawać niezauważona przez wiele miesięcy, a nawet lat. Nie wiąże się ona z wystąpieniem żadnych objawów lub zmian patologicznych. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczęwki, ale zmiana jej zabarwienia może być trwała.

Leczenie nie wpływa na znamiona lub na plamki obecne wcześniej na tęczęwce.

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączenia lub w innych miejscach komory przedniej oka. Pacjentów należy jednak regularnie badać i w zależności od stanu klinicznego przerwać leczenie w razie zwiększenia pigmentacji tęczęwki.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poinformować o możliwości trwałej zmiany barwy oka. Leczenie jednego oka może spowodować trwałą heterochromię.

Nie ma udokumentowanego doświadczenia w stosowaniu latanoprostu w zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta lub jaskrze wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakcją i jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie wpływa lub wpływa w niewielkim stopniu na

źrenicę, ale brak udokumentowanego doświadczenia dotyczącego stosowania leku w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem. Z tego względu do czasu uzyskania większej ilości danych zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania latanoprostu/tymololu w tych stanach chorobowych.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, a unikać jego stosowania u pacjentów z czynnym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki związanym szczególnie ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Opisywano występowanie podczas leczenia latanoprestem obrzęku płamki, w tym również jego torbielowatej postaci. Doniesienia te dotyczyły głównie pacjentów z afacją, pacjentów z pseudofacją z przerwana tylną torebką soczewki lub pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka dla obrzęku płamki. Polprost Plus należy stosować ostrożnie u tych pacjentów.

#### Stosowanie soczewek kontaktowych

Krople Polprost Plus zawierają benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach ocznych. Istnieją doniesienia, że benzalkoniowy chlorek powoduje punktowate zapalenie rogówki i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, może powodować podrażnienie oka i wiadomo, że odbarwia miękkie soczewki kontaktowe. Konieczne jest ściśle kontrolowanie pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z upośledzeniem czynności rogówki, którzy stosują latanoprost z tymololem często lub przez długi czas.

Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, dlatego przed zastosowaniem produktu Polprost Plus należy je wyjąć. Soczewki można ponownie założyć po 15 minutach od podania leku (patrz punkt 4.2).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji latanoprostu z tymololem z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Z tego względu nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

Możliwe jest nasilenie działania produktu leczniczego, prowadzące do niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii, jeśli krople do oczu z beta-adrenolitykami podawane są jednocześnie z doustnymi antagonistami wapnia, lekami beta-adrenolitycznymi, przeciwartmicycznymi (w tym z amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami lub guanetydyną.

Podczas skojarzonego stosowania inhibitorów CYP2D6 (tj. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) i tymololu opisywano nasilenie ogólnoustrojowych objawów zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. zwolnienie częstości akcji serca, depresja).

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe lub znane działanie związane z układową blokadą beta-adrenergiczną może być nasilone, jeśli latanoprost/tymolol stosuje się u pacjentów otrzymujących już doustny lek beta-adrenolityczny, a stosowanie dwóch lub więcej leków beta-adrenolitycznych podawanych miejscowo nie jest zalecane.

Sporadycznie opisywano poszerzenie źrenic spowodowane jednoczesnym stosowaniem okulistycznych leków beta-adrenolitycznych i adrenaliny.

Zwiększenie ciśnienia tętniczego na skutek nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych.

Beta-adrenolityki mogą nasilić hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych i maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

#### *Latanoprost*

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

#### *Tymolol*

Dane dotyczące stosowania tymololu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Tymololu nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego – patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały, aby beta-adrenolityki podane doustnie powodowały wady rozwojowe, ale wskazują na ryzyko opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego. Ponadto u noworodków matek, które przyjmowały beta-adrenolityki do czasu porodu, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (tj. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechowa i hipoglikemia). Jeśli Polprost Plus stosowany jest do czasu porodu, stan noworodka należy uważnie kontrolować w pierwszych dniach życia.

Z tego względu produktu Polprost Plus nie należy stosować w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

Beta-adrenolityki przenikają do mleka kobiecego. Jednak jest mało prawdopodobne, aby tymolol w kroplach do oczu stosowany w dawkach leczniczych przenikał do mleka matki w ilościach wystarczających do wywołania u niemowlęcia klinicznych objawów blokady beta-adrenergicznej. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego – patrz punkt 4.2.

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego. Z tego względu produktu Polprost Plus nie należy stosować u kobiet karmiących piersią albo jego stosowanie należy przerwać na czas karmienia piersią.

### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnego wpływu latanoprostu ani tymololu na płodność kobiet lub mężczyzn.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Krople do oczu mogą spowodować przemijające niewyraźne widzenie. Do czasu jego ustąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Większość działań niepożądanych latanoprostu wiąże się z narządem wzroku. Wyniki rozszerzonej fazy podstawowych badań produktu zawierającego latanoprost i tymolol wskazują, że u 16-20% pacjentów wystąpiła zwiększona pigmentacja tęczówki, która może być trwała. W trwającym 5 lat otwartym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące wzroku są na ogół przemijające i występują po podaniu dawki leku. Najcięższe działania niepożądane tymololu mają charakter ogólnoustrojowy i obejmują bradykardię, zaburzenia rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłaniany jest do krążenia ogólnego i może spowodować podobne działania niepożądane, jak leki beta-adrenolityczne do stosowania ogólnego. Częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym jest jednak mniejsza. Wymienione działania niepożądane obejmują reakcje obserwowane dla całej klasy

okulistycznych beta-adrenolityków.

Niżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem latanoprostu z tymololem.

Działania niepożądane zostały następująco pogrupowane według częstości:

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)

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Niezbyt często*: ból głowy

#### Zaburzenia oka

*Bardzo często*: nasilona pigmentacja tęczówki

*Często*: podrażnienie oka (w tym klucie, pieczenie i świąd), ból oka

*Niezbyt często*: przekrwienie oka, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia dotyczące rogówki

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często*: wysypka skórna, świąd

Dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu złożonego zawierającego latanoprost i tymolol, zostały odnotowane w badaniach klinicznych, spontanicznych raportach lub dostępnym piśmiennictwie.

### **Dla latanoprostu:**

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Opryszczkowe zapalenie rogówki

#### Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy

#### Zaburzenia oka

Zmiany w wyglądzie rzęs i włosów meszkowych powieki (wydłużenie, pogrubienie, pigmentacja i zwiększenie ilości), punkcikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoczołowy, zapalenie tęczówki/zapalenie błony naczyniowej, obrzęk plamki (u pacjentów z afakią, pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów ze znanym ryzykiem dla obrzęku plamki). Suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk rogówki i jej nadżerki, nieprawidłowo skierowane rzęsy, czasami prowadzące do podrażnienia oka, torbiel tęczówki, światłowstręt, zmiany okolicy oczodołu i powieki prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej.

#### Zaburzenia serca

Nasilenie objawów choroby u pacjentów z dławicą piersiową

Kołatanie serca

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Astma oskrzelowa, nasilenie astmy i duszność

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ciemnienie skóry powiek

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból stawów, ból mięśni

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból w klatce piersiowej

#### **Dla tymololu:**

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa lub uogólniona wysypka, świąd, reakcja anafilaktyczna

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipoglikemia

#### Zaburzenia psychiczne

Bezsennosc, depresja, koszmary senne, utrata pamieci

#### Zaburzenia układu nerwowego

Omdlenie, udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastonii, zawroty głowy, parestezje, ból głowy

#### Zaburzenia oka

Objawy podmiotowe i przedmiotowe podrażnienia oka (tj. pieczenie, klucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie, odwarstwienie naczyniówki po chirurgicznym zabiegu filtracyjnym (patrz punkt 4.4), zmniejszona wrażliwość rogówki, suchosc oczu, nadzjerka rogówki, podwójne widzenie, opadanie powiek

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Szumy uszne

#### Zaburzenia serca

Bradykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca

#### Zaburzenia naczyniowe

Niedociśnienie tętnicze, zjawisko Raynauda, objaw chłodnych rąk i stóp

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), duszność, kaszel

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia smaku, nudności, biegunka, niestrawność, suchosc w jamie ustnej, ból brzucha, wymioty

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy, wysypka skórna

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból mięśni

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia funkcji seksualnych, zmniejszone libido

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Oslabienie/uczucie zmęczenia

U niektórych pacjentów ze znacznie uszkodzoną rogówką notowano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki po zastosowaniu kropli do oczu zawierających fosforany.

#### 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**

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Polprost Plus u ludzi.

Objawami ogólnoustrojowego przedawkowania tymololu są: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. W razie wystąpienia takich objawów należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Badania wykazały, że tymololu nie można łatwo usunąć z organizmu metodą dializy.

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

W wypadku nieumyślnego spożycia latanoprostu przydatne mogą być następujące informacje.

Leczenie: w razie konieczności płukanie żołądka. Leczenie objawowe. Latanoprost podlega w dużym stopniu metabolizmowi w wątrobie w procesie pierwszego przejścia. Dożylna infuzja latanoprostu w dawce 3 mikrogramy/kg mc. nie wywołała u zdrowych ochotników żadnych objawów, ale dawki od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. wywoływały nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, uderzenia gorąca i pocenie się. Nasilenie tych objawów było lekkie lub umiarkowane i ustępowały one bez leczenia w ciągu 4 godzin po zakończeniu infuzji.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki beta-adrenolityczne, tymolol w skojarzeniach  
Kod ATC: S01ED51

#### Mechanizm działania

W skład produktu Polprost Plus wchodzi dwie substancje czynne: latanoprost i maleinian tymololu. Każdy ze składników produktu zmniejsza podwyższone ciśnienie śródgałkowe w wyniku różnych mechanizmów działania, a skojarzone ich działanie powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu z działaniem każdego ze składników osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny  $F_{2\alpha}$ , jest wybiórczym prostanoidowym agonistą receptora FP, który zmniejsza ciśnienie śródgałkowe przez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej.

Głównym mechanizmem działania jest zwiększenie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu przepływu przez siateczkę beleczkową).

Latanoprost nie wpływa znacząco na wytwarzanie cieczy wodnistej, na barierę krew-ciecz wodnista



lub śródgałkowe krążenie krwi.

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

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

Tymolol jest niewybiórczym beta-adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne beta-1 i beta-2, nieposiadającym znaczącej wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na czynność mięśnia sercowego ani działania stabilizującego błony. Tymolol zmniejsza ciśnienie śródgałkowe, zmniejszając wytwarzanie cieczy w nabłonku rzęskowym.

Dokładny mechanizm działania tymololu nie został jednoznacznie ustalony, ale możliwe jest hamowanie zwiększonej syntezy cyklicznego AMP przez pobudzenie endogennego układu beta-adrenergicznego. Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. Długotrwałe stosowanie tymololu nie wpływało na śródgałkowy przepływ krwi u królików.

### Działania farmakodynamiczne

#### *Działania kliniczne*

W badaniach mających na celu ustalenie dawki, latanoprost z tymololem powodował znacząco większe zmniejszenie średniego dziennego ciśnienia śródgałkowego niż latanoprost i tymolol podawane raz na dobę w monoterapii. W dwóch dobrze kontrolowanych, trwających 6 miesięcy badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą porównywano działanie zmniejszające ciśnienie śródgałkowe produktu skojarzonego z monoterapią latanoprostem i tymololem u pacjentów z ciśnieniem śródgałkowym wynoszącym co najmniej 25 mmHg. Po trwającym 2-4 tygodnie początkowym leczeniu tymololem (średnie zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego od włączenia do badania: 5 mmHg), po 6 miesiącach leczenia produktem złożonym, latanoprostem i tymololem (dwa razy na dobę) obserwowano dodatkowe zmniejszenie wartości średniego dziennego ciśnienia śródgałkowego odpowiednio o 3,1; 2,0 i 0,6 mmHg. Działanie produktu złożonego zmniejszające ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się podczas 6-miesięcznej, otwartej, rozszerzonej fazy tych badań.

Istniejące dane sugerują, że podanie leku wieczorem może skuteczniej zmniejszać ciśnienie śródgałkowe niż podanie rano. Jednak przy rozważaniu zaleceń dotyczących dawkowania porannego lub wieczornego należy wziąć pod uwagę styl życia pacjenta i prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń.

W razie niedostatecznej skuteczności produktu złożonego należy pamiętać, że jak wskazują wyniki badań, nadal skuteczne może być podawanie tymololu dwa razy na dobę i latanoprostu raz na dobę.

Działanie produktu złożonego zawierającego latanoprost z tymololem rozpoczyna się w ciągu godziny, a maksymalne działanie występuje w ciągu 6 do 8 godzin. Wykazano, że po wielokrotnym podawaniu leku odpowiednie zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego uzyskuje się przed upływem 24 godzin.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Latanoprost

Latanoprost jest nieaktywnym prolekiem, estrem izopropylowym, który po hydrolizie w rogówce z udziałem esteraz do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną. Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i cała jego ilość, która dostaje się do cieczy wodnistej, jest hydrolizowana podczas przenikania przez rogówkę.

Badania przeprowadzone u ludzi wskazują, że lek osiąga maksymalne stężenie w cieczy wodnistej

(około 15-30 ng/ml) po upływie około 2 godzin od miejscowego podania samego latanoprostu. Latanoprost podany do oka małej jest dystrybuowany głównie do komory przedniej, spojówek i powiek.

Klirens osoczowy kwasowej postaci latanoprostu wynosi 0,40 l/h/kg, a objętość dystrybucji 0,16 l/kg, co powoduje krótki okres półtrwania w osoczu: 17 minut. Po miejscowym podaniu do oka dostępność ogólnoustrojowa kwasowej postaci latanoprostu wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

Kwasowa postać latanoprostu praktycznie nie jest metabolizowana w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. W badaniach na zwierzętach wykazano, że główne metabolity (1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor) nie mają lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną i wydalane są przede wszystkim w moczu.

### Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągnięte jest po upływie około 1 godziny od miejscowego zakropienia leku. Część dawki wchłania się do krwiobiegu, a maksymalne stężenie w osoczu (1 ng/ml) uzyskuje się po 10-20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli leku do każdego oka raz na dobę (300 mikrogramów/dobę). Okres półtrwania tymololu w osoczu wynosi około 6 godzin. Tymolol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, a metabolity wydalane są w moczu razem z niezmiennym tymololem.

### Latanoprost + tymolol

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między latanoprestem a tymololem, chociaż po upływie 1 do 4 godzin od podania produktu złożonego stwierdzono około dwukrotne zwiększenie stężenia kwasowej postaci latanoprostu w cieczy wodnistej w porównaniu do monoterapii.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Nie zaobserwowano ocznych lub ogólnoustrojowych działań u królików otrzymujących miejscowo lek złożony lub jednocześnie podany latanoprost i tymolol w roztworach do oczu. Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i działania rakotwórczego każdego ze składników leku nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi. Latanoprost nie wpływał na gojenie się ran rogówki u królików, podczas gdy tymolol hamował ten proces u królików i małą, jeśli podawany był częściej niż raz na dobę.

Nie stwierdzono wpływu latanoprostu na płodność samców lub samic szczura ani działania teratogennego u szczurów i królików. U szczurów, którym podawano dożylnie latanoprost w dawkach do 250 mikrogramów/kg mc. na dobę, nie wykazano toksycznego działania na zarodki. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach dożylnych wynoszących 5 mikrogramów/kg mc./dobę (około stukrotnie większych od dawki leczniczej) wykazywał działanie toksyczne na zarodek i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów.

Tymolol nie wpływał na płodność samców i samic szczurów ani nie wykazywał działania teratogennego u myszy, szczurów i królików.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan bezwodny  
Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań  
Sodu wodorotlenek lub kwas solny do ustalenia pH

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Badania *in vitro* wykazały, że zmieszanie kropli do oczu zawierających tiomersal z produktem Polprost Plus powoduje wytrącenie osadu. W przypadku stosowania obu leków należy zachować co najmniej 10-minutową przerwę między ich podaniem.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysta butelka z LDPE pojemności 5 ml z kropłomierzem z LDPE i białą zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

Jedna butelka zawiera 2,5 ml roztworu.

Wielkość opakowań: 1 x 2,5 ml, 2 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 4 x 2,5 ml, 5 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml, 7 x 2,5 ml, 8 x 2,5 ml, 9 x 2,5 ml, 10 x 2,5 ml i 12 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 18348

## **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.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

5.01.2017