

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu (*Latanoprostum*).
Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mg makrogologlicerolu hydroksystearynianu 40 (polioksyetylenowany olej rycynowy uwodorniony). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór
Roztwór jest lekko żółty i opalizujący.
pH: 6,5–7,5
Osmolalność: 250-310 mosmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku):

Zalecane jest podawanie 1 kropli do chorego oka (oczu) raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się podając Monoprost wieczorem.

Nie należy podawać produktu leczniczego Monoprost częściej niż raz na dobę, ponieważ stwierdzono, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W przypadku pominięcia jednej dawki należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Monoprost u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania tego produktu.

Sposób podawania

Podanie do oka

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia wchłaniania substancji czynnej do krwioobiegu zaleca się uciśnięcie worka spojówkowego w przyśrodkowej części kąta szpary powiekowej (punktowy ucisk) przez minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe. Soczewki mogą być założone po upływie 15 minut.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe okulistyczne produkty lecznicze, należy je podać po upływie co najmniej 5-minutowej przerwy.

Należy poinstruować pacjentów, aby unikali dotykania końcówką butelki do powierzchni lub okolic oka.

Ten produkt leczniczy jest sterylnym roztworem, który nie zawiera środków konserwujących. Należy poinstruować pacjentów, że w przypadku niewłaściwego postępowania roztwory do oczu mogą zostać zanieczyszczone bakteriami, które mogą spowodować zakażenie oczu. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia oczu, a nawet utraty wzroku.

Pacjentów należy następująco poinstruować:

Przed pierwszym użyciem:

- Należy sprawdzić, czy nakrętka zabezpieczająca jest nienaruszona. Następnie mocno odkręcić nakrętkę zabezpieczającą, aby otworzyć butelkę.
- Umyć dokładnie ręce i zdjąć nasadkę z końcówki butelki. Nacisnąć kilka razy butelkę skierowaną zakraplaczem do dołu, aby aktywować mechanizm pompujący, aż pojawi się pierwsza kropla. Procedura ta dotyczy tylko pierwszego użycia leku i nie jest konieczna przy kolejnych podaniach.

1. Przed każdym użyciem należy dokładnie umyć ręce i zdjąć nasadkę z końcówki butelki. Nie dotykać końcówki butelki palcami.

2. Umieścić kciuk na zakładce na górze butelki, a palec wskazujący na podstawie butelki. Następnie umieścić również środkowy palec na drugiej zakładce przy podstawie butelki. Trzymać butelkę do góry dnem.

3. W celu zastosowania, przechylić głowę lekko do tyłu i przytrzymać butelkę zakraplaczem skierowanym do dołu, pionowo nad okiem. Palcem wskazującym drugiej ręki pociągnąć dolną powiekę lekko w dół. Utworzona przestrzeń nazywa się dolnym załamkiem worka spojówkowego. Nie dotykać końcówką butelki do palców lub oczu.

Aby wpuścić kroplę do dolnego załamka worka spojówkowego chorego oka (oczu), należy **ścisnąć** butelkę **krótko i mocno**. Ze względu na automatyczne dozowanie, kropla jest uwalniana dokładnie przy każdym pompowaniu.

Jeśli kropla nie spada, należy delikatnie potrząsnąć butelką w celu usunięcia kropli pozostałej na końcówce. W takim przypadku należy powtórzyć krok 3.

4. Po zakropleniu ucisnąć wewnętrzny kącik oka w pobliżu nosa lub zamknąć powieki na 1 minutę, aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia działania miejscowego.

5. Natychmiast po użyciu nałożyć nakrętkę na końcówkę butelki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W przebiegu

badan 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 tęczówki 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 tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8).

W większości przypadków zmiana ta jest nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Jej częstość wśród pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego wynosi od 7% do 85%, z czego największa jest u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczówki. U pacjentów z jednorodnym niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów o oczach koloru szarego, zielonego lub brązowego zmiany obserwowane były wyjątkowo rzadko.

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki i nie wiąże się ze wzrostem ilości melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki. Do chwili obecnej, na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych, nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczówki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki obecne na tęczówce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. Na podstawie pięcioletniego doświadczenia klinicznego nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczówki i leczenie latanoprostem może być kontynuowane w przypadku wystąpienia tego objawu. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli stan kliniczny tego wymaga, należy przerwać leczenie latanoprostem.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudosoczewkowością oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej. Latanoprost nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania leku podczas ostrych napadów jaskry z zamkniętym kątem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania latanoprostu w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych.

Dane z badań dotyczących stosowania latanoprostu w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując latanoprost u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki, szczególnie związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku plamki żółtej (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z bezsoczewkowością, pacjentów z pseudosoczewkowością z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, bądź u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku plamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żył siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z bezsoczewkowością, pseudosoczewkowością z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku plamki.

Latanoprost może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania 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 zmiany zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej, przy czym w większości przypadków objaw ten był zgłaszany przez pacjentów pochodzących z Japonii. Dane doświadczalne wskazują, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała 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 w trakcie dalszego leczenia.

Monoprost zawiera makroglicerolu hydroksystearynian (polioksyetylenowany olej rycynowy uwodorniony), który może powodować reakcje skórne. Obecnie nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania tej substancji pomocniczej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi lekami. Istnieją doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch leków z grupy analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

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 produktu leczniczego Monoprost nie należy stosować w okresie ciąży.

Laktacja

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, dlatego też produktu leczniczego Monoprost nie należy stosować u kobiet karmiących piersią lub należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów. Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu ustąpienia tego objawu pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 działania niepożądane dotyczące oczu są na ogół przemijające i występują podczas podawania dawki leku.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane i częstość ich występowania wymienione poniżej są działaniami opisanymi dla produktu referencyjnego. Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Opryszczkowe zapalenie rogówki*§	
Zaburzenia układu nerwowego			Bóle głowy*; zawroty głowy*		
Zaburzenia oka	Zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (uczucie pieczenia, chropowatości, swędzenia, klucia i wrażenie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mezbrowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości)	Punkcikowate zapalenie rogówki, w większości bezobjawowe, zapalenie powiek; ból oka; światłowstręt, zapalenie spojówek*	Obrzęk powiek; suchość oczu; zapalenie rogówki*; niewyraźne widzenie; obrzęk siatkówki (plamki żółtej), w tym torbielowaty obrzęk plamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*	Zapalenie tęczówki*, obrzęk rogówki, ubytki rogówki, obrzęk oczodołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs*, dwurzędowość rzęs (pojawienie się podwójnego rzędu rzęs przy ujściu gruczołów tarczowych - distichiasis); torbiel tęczówki*§; miejscowa reakcja skórna na powiekach; ciemnienie skóry powiek	Zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powiekowej.
Zaburzenia serca			Dusznica bolesna; kołatanie serca *		Dławica piersiowa niestabilna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma*; duszność*	Zaostrzenie astmy	
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności*; wymioty*		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $<1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$	Bardzo rzadko $<1/1\ 0000$
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból mięśni*; ból stawów*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból w klatce piersiowej*		

* NDL zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu
§ częstość NDL szacowana za pomocą „Reguły 3”

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Nie podano żadnych informacji

d. Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących produktu Monoprost.

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
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie są znane inne działania niepożądane dotyczące oczu związane z przedawkowaniem produktu leczniczego Monoprost.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu leczniczego Monoprost, mogą być przydatne następujące informacje: jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu w butelce przeznaczonej na jeden miesiąc leczenia oraz 300 mikrogramów latanoprostu w butelce przeznaczonej na trzy miesiące leczenia. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew w dawce 3 mikrogramy/kg mc. u zdrowych ochotników powodował, że średnie stężenia w osoczu były 200 razy większe niż podczas leczenia klinicznego, ale nie wywołał żadnych objawów. Natomiast dawka 5,5-10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małą dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wpływał w sposób istotny na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylny podanie latanoprostu u małą było związane przemijającym skurczem oskrzeli. Jednak u pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową latanoprost stosowany miejscowo do oka w dawce

siedem razy większej niż dawka lecznicza produktu leczniczego Monoprost nie wywołał skurczu oskrzeli.

W razie przedawkowania produktu leczniczego Monoprost należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny, kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania

Substancja czynna – latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2 α , selektywnym prostanoidowym agonistą receptora FP, obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej.

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

Produkt leczniczy Monoprost jest roztworem kropli do oczu bez konserwantów, dostarczany w wielodawkowej butelce z pompką.

Działanie farmakodynamiczne

Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego 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 wewnątrzgałkowe utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Badania wykazały skuteczność stosowania latanoprostu w monoterapii. Ponadto przeprowadzono badania kliniczne w zakresie stosowania leczenia skojarzonego. Są to między innymi badania wykazujące skuteczność latanoprostu w połączeniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Krótkoterminowe badania (trwające 1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu stosowanego w połączeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie wywiera znaczącego wpływu na produkcję cieczy wodnistej.

Nie wywiera on także wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

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

W badaniu prowadzonym metodą angiografii fluoresceinowej wykazano, że długotrwałe leczenie latanoprestem u małp poddanych pozatorebkiowemu usunięciu soczewki nie wywierało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudosoczewkowością latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny w tylnym odcinku oka.

Nie zaobserwowano, by latanoprost w dawkach leczniczych wywierał jakikolwiek istotny farmakologiczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Monoprost został oceniony w trzymiesięcznym, randomizowanym, zamaskowanym badaniu, porównującym Monoprost niezawierający środka konserwującego z produktem referencyjnym zawierającym konserwanty z latanoprostem o stężeniu 0,005%, przeprowadzonym u 404 pacjentów z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą. Podstawowym kryterium oceny skuteczności była zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego między wartością początkową a dniem 84. W dniu 84. zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego wywołane przez Monoprost wynosiło -8,6 mmHg, czyli -36%. Wartość ta była podobna do uzyskanej przy zastosowaniu produktu referencyjnego zawierającego konserwanty z latanoprostem o stężeniu 0,005%.

Oko o gorszych wynikach (populacja mITT)		Monoprost	Produkt referencyjny
Wartość początkowa (D0)	n	189	164
	Mediana ± SD	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
D84	n	185	162
	Mediana ± SD	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Średnia zmiana (D0 – D84)	n	185	162
	Mediana ± SD	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
	[95% CI]	[-9,0 ; -8,3]	[-9,4 ; -8,7]
Analizy statystyczne	E (SE)	0,417 ± 0,215	
	[95% CI]	[-0,006; 0,840]	

To trzymiesięczne badanie ujawniło następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Monoprost i produktu referencyjnego zawierającego latanoprost, odpowiednio: podrażnienie/pieczenie/kłucie nie występujące bezpośrednio po zakropieniu (w dniu 84. 6,8% dla produktu Monoprost i 12,9% dla produktu referencyjnego latanoprostu) oraz przekrwienie spojówek (w dniu 84. 21,4% dla produktu Monoprost i 29,1% dla produktu referencyjnego latanoprostu). W przypadku ogólnoustrojowych działań niepożądanych nie obserwuje się znaczącej różnicy pomiędzy tymi dwiema leczonymi grupami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.c.z. 432,58) jest estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, *per se* nieaktywnym, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Wchłanianie

Ten prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej jest osiągnięte po około 2 godzinach od podania miejscowego. Po podaniu miejscowym u małą latanoprost jest dystrybuowany głównie do komory przedniej, spojówek i powiek. Jedynie minimalne ilości docierają do komory tylnej oka.

W trwającym 3 miesiące, skrzyżowanym, randomizowanym pilotażowym badaniu u 30 pacjentów z nadwrażliwością lub jaskrą, były mierzone stężenia latanoprostu w osoczu. 30 minut po podaniu leku u prawie wszystkich pacjentów badane wartości były niższe niż LOQ (40 pg/ml).

Metabolizm i eliminacja

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi u ludzi 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 są wydalane głównie z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na oko oraz toksyczność 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.

W badaniach przeprowadzonych na królikach i małpach nie obserwowano miejscowej toksyczności przy stosowaniu leku w dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawka lecznicza wynosi około 1,5 mikrograma/oko/dobę). Jednak u małp zaobserwowano wpływ latanoprostu na zwiększenie pigmentacji tęczówki.

Wydaje się, że zwiększenie pigmentacji jest skutkiem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Nie obserwowano natomiast zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach toksyczności przewlekłej stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 mikrogramów/oko/dobę wywołuje również poszerzenie szpary powiekowej. Działanie to jest przemijające i występuje po zastosowaniu dawek większych od leczniczych. Działanie takie nie było dotąd obserwowane u ludzi.

W badaniach laboratoryjnych latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście mutacji powrotnej u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojąderkowym 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 prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro/in vivo* dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych produktu. Badania rakotwórczości u myszy i szczurów także dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na płodność samców lub samic. Badania u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg mc./dobę, nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg mc./dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 mikrogramów/kg mc./dobę (ok. 100-krotnie większa od dawki leczniczej) wywierała znaczące działanie toksyczne na embriion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów. Nie stwierdzono działania teratogenne produktu.

Toksyczny wpływ na oczy

Podanie produktu leczniczego Monoprost do oka u zwierząt dwa razy na dobę przez 28 dni nie spowodowało żadnego miejscowego czy układowego działania toksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicerolu hydroksystearynian 40
Sorbitol
Karbomer 974P

Makrogol 4000
Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 1 miesiąc w butelce 2,5 ml; 3 miesiące w butelce 6 ml

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po pierwszym otwarciu butelki: brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wielodawkowa z HDPE o pojemności 2,5 ml (co najmniej 70 kropli bez środków konserwujących – na 1 miesiąc leczenia) lub 6 ml (co najmniej 190 kropli bez środków konserwujących – na 3 miesiące leczenia), z pompką i wieczkiem z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, umieszczona w systemie ułatwiającym dozowanie (Easygrip), w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Butelka 2,5 ml

Butelka 6 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23857

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.06.2022 r.

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

18.03.2022 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
www.urpl.gov.pl