

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MONOPROST, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

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 makroglicerolu hydroksystearynianu 40 (polioksyetylenowany olej rycynowy uwodorniony).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym
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 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 produkt Monoprost wieczorem.

Nie należy podawać produktu 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

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Monoprost.

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.

Pojemnik jednodawkowy zawiera wystarczającą ilość roztworu kropli do oczu do leczenia obydwu oczu.

Tylko do jednorazowego użycia.

Ten produkt leczniczy jest sterylnym roztworem, który nie zawiera środków konserwujących.

Roztwór z pojedynczego pojemnika jednodawkowego należy zastosować natychmiast po otwarciu przez podanie do chorego oka (oczu). Ponieważ nie można utrzymać sterylności roztworu po otwarciu pojemnika jednodawkowego, wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć natychmiast po podaniu leku.

Należy poinstruować pacjenta aby:

- unikał dotykania końcówką aplikatora do oczu lub powiek,
- stosował roztwór kropli do oczu natychmiast po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego, który należy usunąć niezwłocznie po podaniu leku.

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 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 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 produktu 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 płamki 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 płamki (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 płamki.

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 latanoprestem.

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.

Produkt Monoprost zawiera makrogoglicerolu 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 Monoprost nie należy stosować w okresie ciąży.

Laktacja

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, dlatego też produktu 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 zakropieniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do czasu ustąpienia tego objawu, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i 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. Tabełaryczne 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 $<1/1\ 0000$
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,	Punkcikowate zapalenie rogówki, w większości bezobjawowe, zapalenie powiek; ból oka; światłowstręt, zapalenie	Obrzęk powiek; suchość oczu; zapalenie rogówki*; niewyraźne widzenie; obrzęk siatkówki (plamki	Zapalenie tęczówki*, obrzęk rogówki, ubytki rogówki, obrzęk oczodołowy; zmiany kierunku	Zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powiekowej.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/1 0000
	chropowatości, swędzenia, kłucia i wrażenie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mekowskich (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości)	spojówek*	żółtej), w tym torbielowaty obrzęk płamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*	wyrastania rzęs*, dwurzędowość rzęs (pojawienie się podwójnego rzędu rzęs przy ujściu gruczołów tarczokowych - distichiasis); torbiel tęczówki *§; miejscowa reakcja skórna na powiekach; ciemnienie skóry powiek	
Zaburzenia serca			Dusznica bolesna; kołatanie serca *		Dławica piersiowa niestabilna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Astma*; duszność*	Zaostrzenie astmy	
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
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 działania niepożądane dotyczące oczu związane z przedawkowaniem produktu Monoprost.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu Monoprost, mogą być przydatne następujące informacje: jeden pojemnik jednodawkowy zawiera 10 mikrogramów latanoprostu. 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 mały dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wpływał w sposób istotny na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u mały 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 nie wywołał skurczu oskrzeli.

W razie przedawkowania produktu 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).

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 latanoprostem u małp poddanych pozatorebkowemu 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 jakiegokolwiek istotny farmakologiczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt Monoprost został oceniony w trzymiesięcznym, randomizowanym, zamaskowanym badaniu, porównującym produkt 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 wyniosło -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 osiągane po około 2 godzinach od podania miejscowego. Po podaniu miejscowym u małp 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, stosując lek 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 teratogennego produktu.

Toksyczny wpływ na oczy

Podanie produktu 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 w opakowaniu zewnętrznym.

Po pierwszym otwarciu saszetki: użyć znajdujące się w saszetce pojemniki jednodawkowe w ciągu 10 dni.

Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego: użyć natychmiast i wyrzucić pojemnik jednodawkowy po zastosowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 lub 10 pojemników jednodawkowych (LDPE) zawierających 0,2 ml roztworu kropli do oczu, pakowanych w saszetki (kopolimery/aluminium/polietylen/papier lub PE/aluminium/polietylen/PET).

Wielkość opakowania: 5 (1 x 5), 10 (2 x 5), 10 (1 x 10), 30 (6 x 5), 30 (3 x 10), 90 (18 x 5) lub 90 (9 x 10) pojemników jednodawkowych.

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 20654

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.10.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.07.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.04.2020 r.

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