CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Lataprox, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 0,05 mg (50 mikrogramów) latanoprostu (0,005% w/v).
Każda kropla zawiera 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza: benzalkoniowy chlorek (0,2 mg/ml), (0,02% w/v).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.
Roztwór jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta oraz nadciśnieniem wewnątrzgałkowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecane jest podawanie 1 kropli raz na dobę do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym. Najlepszy efekt osiągany jest przy stosowaniu produktu Apo- Lataprox wieczorem.

Nie należy stosować leku Apo-Lataprox częściej niż raz na dobę, ponieważ wykazano, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

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

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 zakropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe, które można ponownie założyć po upływie 15 minut.

Jeśli pacjent jednocześnie stosuje inne miejscowe leki okulistyczne, należy je podawać w odstępach co najmniej 5 minutowych.

Dzieci:

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się stosowania latanoprostu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na latanoprost lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Apo-Lataprox.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka wskutek zwiększenia ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany koloru oka. Leczenie tylko jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.
Zmianę koloru oka obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, tj. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych.

W badaniach dotyczących latanoprostu wykazano, że początek zmian występuje przeważnie w ciągu pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w drugim lub trzecim roku leczenia, natomiast nie stwierdzono ich w czwartym roku leczenia. Szybkość progresji pigmentacji tęczówki zmniejsza się wraz z upływem czasu i jest stabilna przez 5 lat. Nie badano zjawiska zwiększonej pigmentacji przez okres dłuższy niż 5 lat.

W otwartym, pięcioletnim badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiło nasilenie pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zmiana koloru tęczówki była nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania u pacjentów z tęczówkami w kolorze mieszanym wynosiła od 7 do 85%, przy czym najczęściej dotyczyła osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczówki. U pacjentów z jednorodnie niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów o oczach koloru jednorodnie szarego, zielonego lub brązowego zmiany obserwowano wyjątkowo rzadko.

Zmiana koloru jest spowodowana zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki, a nie zwiększeniem ilości melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, jednak niekiedy cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwowano dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych nie wykazały, 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. W oparciu o pięcioletnie doświadczenie kliniczne nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczówki, dlatego leczenie latanoprostem można kontynuować 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 otwartego kąta u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brak danych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej. Latanoprost nie wykazuje wpływu na źrenicę, bądź jest on nieznaczny, jednak nie ma doświadczeń związanych z ostrym atakiem 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 okołooperacyjnym po usunięciu zaćmy są niewystarczające. Należy zachować ostrożność stosując latanoprost u tych pacjentów.

Odnotowano przypadki występowania obrzęku plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku plamki (takimi, jak retinopatia cukrzycowa i zamknięcie żyły siatkówki). Należy zachować ostrożność, stosując latanoprost u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka oraz u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku plamki.

Należy ostrożnie stosować latanoprost u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki / zapalenia błony naczyniowej oka.

Doświadczenie dotyczące stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą jest ograniczone, jednak po wprowadzeniu latanoprostu do obrotu odnotowano kilka przypadków zaostrzenia astmy i (lub) występowania duszności. Należy zatem zachować ostrożność u pacjentów z astmą do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołooczodołowej, przy czym większość przypadków dotyczyła pacjentów japońskiego pochodzenia. Dotychczasowe dane doświadczalne wskazują, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie jest trwała i w niektórych przypadkach przemijała w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów meszkowych leczonego oka i otaczającej powierzchni; zmiany te dotyczą wydłużenia, pogrubienia, ciemnienia i zwiększenia ilości rzęs lub włosów oraz zmiany kierunku wyrastania rzęs. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia latanoprostem.

Apo-Lataprox zawiera benzalkoniowy chlorek, który jest często używanym środkiem konserwującym w produktach okulistycznych. Odnotowano, że benzalkoniowy chlorek powoduje keratopatię punktowatą i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię oraz może powodować podrażnienie oka. Należy uważnie monitorować pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami, w których występuje uszkodzenie rogówki, stosujących produkt Apo-Lataprox często lub długotrwale.

Miękkie soczewki kontaktowe mogą wchłaniać benzalkoniowy chlorek, który może je zabarwić. Należy zdjąć miękkie soczewki kontaktowe przed zakropleniem leku i odczekać co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Istnieją doniesienia o występowaniu paradoksalnych reakcji podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów lub pochodnych prostaglandyn.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:
Bezpieczeństwo stosowania latanoprostu w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalnie niebezpieczny farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego latanoprostu nie należy stosować w czasie ciąży.

Laktacja:
Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego. Dlatego też latanoprostu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią lub należy zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Latanoprost wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podobnie, jak w przypadku innych produktów do oka, po zakropleniu może wystąpić przemijające zamazane widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W otwartym, pięcioletnim badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiła pigmentacja tęczówki (patrz punkt 4.4). Pozostałe działania niepożądane dotyczące oka są przeważnie przemijające i występują podczas zakraplania produktu.

Działania niepożądane uporządkowano według następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ l/100 do <l/10); niezbyt często (≥ l/1000 do <l/100); rzadko (≥l/10 000, <l/1000); bardzo rzadko (<l/10 000).

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu do obrotu nie jest znana.

Zaburzenia oka:

Bardzo często:	nasilenie pigmentacji tęczówki; łagodne lub umiarkowane przekrwienie spojówek, podrażnienie oka (uczucie pieczenia, uczucie piasku pod powiekami, świąd, wrażenie kłucia lub obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mieszkowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie i zwiększenie ich ilości), (odnotowane głównie w populacji japońskiej).
Często:	przemijające, punkcikowate ubytki nabłonka rogówki, w większości bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka.
Niezbyt często:	obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki; zamazane widzenie; zapalenie spojówek.
Rzadko:	zapalenie tęczówki / błony naczyniowej oka (większość przypadków dotyczyła pacjentów z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia), obrzęk plamki; objawowy obrzęk i ubytki rogówki, obrzęk okołooczodołowy, zmiany kierunku wyrastania rzęs powodujące niekiedy podrażnienie oka, występowanie podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczkowych (*distichiasis*).

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko:	nasilenie istniejącej dusznicy bolesnej.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko:	astma, zaostrzenie astmy i duszności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często:	wysypka skórna.
Rzadko:	miejscowe reakcje skórne na powiekach, ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano ponadto:

Zaburzenia układu nerwowego:
Ból głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia serca:
Kołatanie serca.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Ból mięśni; ból stawów.

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem i przekrwieniem spojówki nie są znane inne objawy przedawkowania latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego doustnego przyjęcia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje:
Jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% latanoprostu jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników nie spowodował żadnych objawów, natomiast dawka od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. powodowała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie miał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp było związane 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.

Jeśli dojdzie do przedawkowania latanoprostu należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi prostaglandyn.
Kod ATC: S01EE01.

Substancja czynna, latanoprost jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, zmniejszającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalne działanie występuje po 8 do 12 godzinach. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

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

Kluczowe badania wykazały skuteczność stosowania latanoprostu w monoterapii. Dodatkowo, przeprowadzono badania kliniczne dotyczące leczenia skojarzonego. Są to między innymi badania, których wyniki wykazały skuteczność latanoprostu stosowanego jednocześnie z agonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol).

Wyniki badań krótkotrwałych (1- lub 2- tygodniowych) sugerują, że latanoprost działa addycyjnie w połączeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej (acetazolamid) oraz co najmniej częściowo addycyjnie z agonistami receptorów cholinergicznych (pilokarpina).

Wyniki badań klinicznych wykazały, że latanoprost nie wpływa znacząco na wytwarzanie cieczy wodnistej. Nie wykazano także jego wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach przeprowadzonych na małpach latanoprost, stosowany w dawce leczniczej, nie wywierał znaczącego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi lub wpływ ten był nieznaczny. Jednak podczas stosowania miejscowego może wystąpić łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek lub nadtwardówki.

Metodą angiografii fluoresceinowej wykazano, że długotrwałe leczenie latanoprostem stosowanym miejscowo do oka u małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki nie wpływało na naczynia krwionośne siatkówki.

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

Nie stwierdzono, aby stosowanie latanoprostu w dawkach leczniczych wywierało jakiekolwiek istotne działanie farmakologiczne na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432,58) jest nieczynnym estrem izopropylowym (pro-lekiem), który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego staje się biologicznie czynny.

Ester dobrze wchłania się przez rogówkę i, jak wszystkie leki przenikające do cieczy wodnistej, jest hydrolizowany podczas przenikania przez rogówkę.

Wyniki badań przeprowadzonych u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie latanoprostu w cieczy wodnistej występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego. U małp latanoprost podany do oka jest dystrybuowany głównie w komorze przedniej, w spojówkach i powiekach. Jedynie minimalne ilości docierają do komory tylnej oka.

Latanoprost praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Główne przemiany metaboliczne zachodzą w wątrobie. Okres półtrwania leku w osoczu krwi wynosi u ludzi 17 minut. W badaniach na zwierzętach wykazano, że główne metabolity: 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor nie są czynne biologicznie lub wykazują jedynie nieznaczną czynność biologiczną i są wydalane głównie w moczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna jak i dotycząca oka była badana na wielu gatunkach zwierząt. Latanoprost jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a jego margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo jest co najmniej 1000-krotny. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/kg masy ciała, podawane dożylnie niezniecznulonym 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 stwierdzono miejscowej toksyczności stosując lek w dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawka lecznicza wynosi około 1,5 mikrogramów/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 nad przewlekłą toksycznością 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 odwracania mutacji u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojąderkowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro.* Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, 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 leku. 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 latanoprostu. 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 embrion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2 - 8°C).
Po pierwszym otwarciu: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i używać nie dłużej niż 4 tygodnie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik: butelka o pojemności 5 ml z białego, półprzezroczystego LDPE, z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku zawierająca 2,5 ml roztworu.
Kroplomierz: z białego, półprzezroczystego LDPE.
Nakrętka: z białego, nieprzezroczystego HDPE.

Wielkość opakowania: 1 x 2,5 ml.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18190

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

` 2011-05-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

` 2011-05-02