

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanost, 0,05 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 0,05 mg latanoprostu (*Latanoprostum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Roztwór bezbarwny, przezroczysty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Latanost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Wskazaniem do jego stosowania jest jaskra otwartego kąta oraz nadciśnienie wewnątrzgałkowe.

Wskazaniem do stosowania produktu u dzieci i młodzieży jest zwiększone ciśnienie śródgałkowe oraz jaskra wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecane jest podawanie 1 kropli do jednego oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym, raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się podając produkt Latanost wieczorem.

Nie należy podawać produktu Latanost 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.

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

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

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne należy je podać po co najmniej pięciominutowej przerwie.

Dzieci i młodzież

Można stosować ten sam schemat dawkowania co u osób dorosłych.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Latanost u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

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 tęczęwce. 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 tęczęwkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych.

Początek zmian ma miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, ale u niewielkiej grupy pacjentów może wystąpić później. Efekt ten obserwowano u 30% pacjentów z grupy leczonej latanoprostem w ramach czteroletnich badań klinicznych. Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi od 7 do 85%, przy czym występuje najczęściej u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczęwki.

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

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwce 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 tęczęwki. 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 przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. 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 preparat Latanost u tych pacjentów.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki (patrz także punkt 4.8).

Produkt Latanost powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki/zapalenia błony naczyniowej oka.

Produkt leczniczy Latanost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki, w szczególności związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Obecnie brak jest doświadczenia w zakresie stosowania latanoprostu u pacjentów z ciężką lub chwiejną astmą. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych (patrz także punkt 4.8).

Obserwowano zmiany zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, przy czym w większości przypadków objaw ten był zgłaszany przez pacjentów pochodzących z Japonii. Dane doświadczone wskazują, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

Produkt Latanost zawiera benzalkoniowy chlorek, powszechnie stosowany środek konserwujący w preparatach okulistycznych, który może jednak powodować keratopatię, toksyczne wrzodziejące zapalenie rogówki lub podrażnienie oka i zmieniać kolor soczewek kontaktowych. U pacjentów z zespołem suchego oka i u pacjentów ze zmianami dotyczącymi rogówki częste lub długotrwałe stosowanie latanoprostu wymaga ścisłego monitorowania. Ze względu na fakt, że benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez soczewki kontaktowe, przed podaniem produktu Latanost należy je zdjąć. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących stosowania latanoprostu u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat z jaskrą pierwotną wrodzoną (ang. *Primary Congenital Glaucoma*) leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomia, goniotomia) pozostaje leczeniem pierwszoplanowym.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania leku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi lekami.

W trakcie jednoczesnego podania do oka dwóch analogów prostaglandyn raportowano paradoksalne przypadki zwiększenia ciśnienia śródgałkowego. Dlatego też nie należy stosować jednocześnie dwóch lub więcej analogów prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były prowadzone wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania latanoprostu w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalny farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego produktu Latanost nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowano działania niepożądane związane z narządem wzroku. W otwartym, 5-letnim badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła zmiana pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.4).

Inne działania niepożądane związane z narządem wzroku były najczęściej przemijające oraz występowały w trakcie podania.

Działania niepożądane zaklasyfikowano ze względu na częstość występowania: 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nieznana: opryszczkowe zapalenie rogówki

Zaburzenia układu nerwowego

Nieznana: ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia oka

Bardzo często: zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek (uczucie pieczenia i chropowatości, swędzenie, kłucie, uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs (ciemnienie, pogrubienie, wydłużenie, zwiększenie ilości) (obserwowane w większości przypadków w populacji japońskiej).

Często: przemijające punktikowate ubytki nabłonka, w większości nie dające objawów; zapalenie brzegów powiek; ból oka; światłowstręt.

Niezbyt często: obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki; niewyraźne widzenie; zapalenie spojówek.

Rzadko: zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka (zazwyczaj raportowane u pacjentów z czynnikami predysponującymi); obrzęk płamki; objawowy obrzęk i ubytki rogówki; obrzęk okołoczołowy; ciemnienie skóry powiek; zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować drażnienie oka; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczkowych (*distichiasis*).

Bardzo rzadko: zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki

Nieznana: torbiel tęczówki.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: niestabilna dławica piersiowa.

Nieznana: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka.

Rzadko: miejscowe reakcje skórne na powiekach, ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana: ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej.

Latanost może powodować zwiększenie pigmentacji tęczówki, najczęściej u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru (np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych, zielono-brązowych). Jest to związane ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. U niektórych pacjentów zmiana koloru tęczówki może być trwała (patrz też punkt 4.4).

W trakcie leczenia produktem leczniczym zawierającym latanoprost obserwowano obrzęk płamki. Objaw ten występował głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki (pacjenci z retinopatią cukrzycową i zamknięciem światła naczyń siatkówki). Nie można wykluczyć związku pomiędzy występowaniem niewyjaśnionego obrzęku płamki i stosowaniem produktu zawierającego latanoprost, patrz punkt 4.4.

Obserwowano rzadkie przypadki zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka. W większości przypadków dotyczyło to pacjentów predysponowanych do występowania zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka.

Obserwowano rzadkie przypadki występowania astmy, zaostrzenia astmy i duszności. Doświadczenie w zakresie stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą jest ograniczone, natomiast nie wykazano wpływu latanoprostu na czynność układu oddechowego w trakcie badań przeprowadzonych u niewielkiej grupy pacjentów z umiarkowaną astmą otrzymujących niewielkie dawki preparatów steroidowych i niesteroidowych. Obecnie brak doświadczenia w zakresie stosowania latanoprostu u pacjentów z ciężką lub chwiejną astmą. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych.

U niektórych pacjentów ze znacząco zniszczonymi rogówkami zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany.

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych u 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży leczonych latanoprostem, profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania leku przez krótki okres, w różnych populacjach dzieci i młodzieży, także były zbliżone (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane występujące częściej w populacji dzieci i młodzieży w porównaniu z populacją osób dorosłych to: zapalenie nosogardzieli oraz gorączka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych objawów przedawkowania produktu.

Jeśli dojdzie do przypadkowego spożycia leku Latanost mogą być przydatne następujące informacje: jeden pojemnik zawiera 125 µg latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5 do 10 µg/kg m.c. spowodowała 200-krotny wzrost stężenia w osoczu oraz wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się.

U małp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 µg/kg nie wywoływał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp było związane z przemijającym skurczem oskrzeli. Jednakże, u pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową latanoprost stosowany miejscowo do oka w dawce siedem razy większej niż dawka lecznicza nie wywołał skurczu oskrzeli.

W przypadku przedawkowania leku Latanost stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyn kod ATC: S01EE01

Substancja czynna produktu Latanost -latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2α, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej.

U ludzi obniżenie ciśnienia śródgałkowego występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągana jest po 8 do 12 godzinach. Obniżone ciśnienie śródgałkowe utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny.

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).

Badania wykazały skuteczność stosowania latanoprostu w monoterapii. Przeprowadzono również badania kliniczne w zakresie stosowania leczenia skojarzonego. Są to między innymi badania wykazujące skuteczność latanoprostu w połączeniu z agonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Wyniki krótkoterminowych badań (1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu 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 wywierał znaczącego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jakkolwiek, podczas stosowania miejscowego może dojść do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwała terapia latanoprestem u małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki nie wywierała wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

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

Stosując latanoprost w dawkach leczniczych nie zaobserwowano, by wywierał on jakikolwiek istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślełą próbą, porównującego latanoprost z tymololem w grupie 107 pacjentów z nadciśnieniem śródgałkowym oraz jaskrą wieku dziecięcego. W przypadku noworodków wymagano, aby były one urodzone co najmniej po 36. tygodniu ciąży.

Pacjenci otrzymywali latanoprost 0,005% raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dla pacjentów poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprestem i tymololem było zbliżone.

Średnie obniżenie ciśnienia śródgałkowego w 12. tygodniu leczenia było zbliżone w grupach leczonych latanoprestem i tymololem; dotyczyło to wszystkich badanych grup wiekowych (od 0 do <3 lat, od 3 do <12 lat oraz od 12 do 18 lat). Dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do < 3 lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprestem. U 4 dzieci reprezentujących grupę wiekową od 0 do <1 lat nie wykazano istotnej skuteczności. Brak danych na temat stosowania u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Obniżenie ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną było zbliżone w grupach leczonych latanoprestem i tymololem. W pozostałych podgrupach pacjentów (np. z młodzieńczą jaskrą otwartego kąta przesączania, jaskrą w bezsoczewkowości) uzyskano wyniki podobne do wyników obserwowanych w grupie z jaskrą pierwotną wrodzoną.

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia. Efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni badania, co odpowiada obserwacjom u osób dorosłych.

Tabela: Obniżenie ciśnienia śródgałkowego (mmHg) w 12. tygodniu leczenia oraz rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji

	Latanoprost n=53	Tymolol n=54		
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12. tygodniu leczenia [†] (SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
Poziom istotności (<i>p</i>) vs. tymolol	0,2056			
	Jaskra pierwotna wrodzona n=28	Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona n=25	Jaskra pierwotna wrodzona n=26	Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona n=28
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12. tygodniu leczenia [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)

Poziom istotności (<i>p</i>) vs. tymolol	0,6957	0,1317	
---	--------	--------	--

SE: błąd standardowy średniej.

† Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.c.z. 432,58 g/mol) jest nieaktywnym estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Ester dobrze wchłania się przez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

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

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w obrębie oka. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania produktu w osoczu wynosi u ludzi 17 minut. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że podstawowe metabolity: 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor są tylko nieznacznie (o ile w ogóle) aktywne biologicznie i są wydalane głównie z moczem.

Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetykę, mierzono stężenie kwasu latanoprostowego w osoczu u 22 pacjentów dorosłych oraz u 25 dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 18 lat) z nadciśnieniem śródgałkowym oraz z jaskrą. We wszystkich grupach wiekowych stosowano latanoprost 0,005% podając do każdego oka jedną kroplę na dobę przez minimum 2 tygodnie. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy była przeciętnie 2 razy większa u dzieci w wieku od 3 do <12 lat oraz 6 razy większa u dzieci w wieku poniżej 3 lat w porównaniu z dorosłymi, zachowując jednakże szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.9). Czas (mediana) potrzebny do uzyskania szczytowego stężenia wynosił 5 minut po podaniu we wszystkich grupach wiekowych. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza (mediana) był krótki (poniżej 20 minut) oraz podobny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, dzięki czemu nie dochodziło do gromadzenia się kwasu latanoprostowego w układzie krążenia w stanie stacjonarnym terapii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania latanoprostu, zarówno ogólnoustrojowego jak i miejscowego, było badane na kilku gatunkach zwierząt. Latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego współczynnik bezpieczeństwa, czyli różnica między dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo, wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/kg masy ciała, podawane nieznieczulonym małpom dożylnie 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 (patrz także pkt 4.4).

W badaniach nad przewlekłą toksycznością stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 µg/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, w teście mutacji genowej chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro*. Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F_{2α}, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn. Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanową syntezą DNA *in vitro/in vivo* dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych latanoprostu. Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym 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 µg/kg m.c./dobę, nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednakże, latanoprost podawany królikom w dawkach 5 µg/kg m.c./dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 µg/kg m.c./dobę (ok. 100-krotnie większa od dawki leczniczej) wywierała znaczne działanie toksyczne na embriion i płód charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego latanoprostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek (0,2 mg/ml)

Sodu chlorek

Disodu fosforan bezwodny

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Sodu wodorotlenek lub/i kwas solny 0,1 N - do ustalenia właściwego pH

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania kropli do oczu zawierających latanoprost z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącanie osadu.

W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania z preparatami zawierającymi tiomersal należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropleniem a podaniem produktu Latanost.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu pojemnika lek przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia pojemnika lek należy usunąć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z LDPE zawierający 2,5 ml roztworu kropli do oczu z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17983

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 marca 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO