

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanoprost NTC,
50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.
1 kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza: 1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).

Roztwór ma postać przezroczystej bezbarwnej cieczy.

pH roztworu wynosi od 6,2 do 7,1.

Osmolalność roztworu wynosi od 240 do 325 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaską otwartego kąta i nadciśnieniem ocznym.

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i jaskrą dziecięcą i młodzieńczą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się podawanie jednej kropli do oka lub oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się, jeśli produkt leczniczy Latanoprost NTC podawany jest wieczorem.

Nie należy podawać produktu Latanoprost NTC częściej niż raz na dobę, gdyż wykazano, że częstsze podawanie powoduje osłabienie działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W przypadku pominięcia jednej dawki, leczenie należy kontynuować podając następną dawkę o zwykłej porze.

Sposób podawania

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia ewentualnego wchłaniania substancji czynnej do krwioobiegu zaleca się uciśnięcie przez minutę woreczka łzowego w kącie przyśrodkowym oka (punktowe zamknięcie). Czynność tę należy wykonać natychmiast po zakropleniu każdej kropli.

Przed zakropleniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe i można je ponownie założyć po 15 minutach.

Jeśli stosowane są inne miejscowe okulistyczne produkty lecznicze, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

Dzieci i młodzież

Produkt Latanoprost NTC krople do oczu może być stosowany u dzieci i młodzieży według takiego samego schematu dawkowania co u dorosłych. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane dotyczące 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Latanoprost NTC może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększanie ilości brązowego barwnika w tęczówce. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta należy uprzedzić o możliwości trwałej zmiany koloru leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Zmianę koloru leczonych oczu obserwowano głównie u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru, tzn. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach z użyciem latanoprostu początek zmian obserwowano zwykle w pierwszych ośmiu miesiącach leczenia, rzadko podczas drugiego lub trzeciego roku, a po czwartym roku leczenia zmian tych nie obserwowano. Tempo progresji zmian zabarwienia tęczówki zmniejsza się w miarę upływu czasu i stabilizuje się w okresie pięciu lat. Zmian zabarwienia tęczówki nie oceniano w okresie dłuższym niż pięć lat. W pięcioletnim otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania latanoprostu zabarwienie tęczówki występowało u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). Zmiana zabarwienia tęczówki jest słabo nasiloną w większości przypadków i często jest niedostrzegalna klinicznie. Częstość występowania zmiany zabarwienia tęczówki u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru wahała się od 7% do 85%, przy czym największą częstość występowania tych zmian stwierdzano w przypadku żółto-brązowych tęczówek. U pacjentów o jednorodnie niebieskich oczach zmian tych nie obserwowano w ogóle, a u pacjentów o jednorodnie szarych, zielonych lub brązowych oczach zmiany te stwierdzano wyłącznie rzadko.

Zmiana koloru tęczówki jest spowodowana zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki, a nie jakimkolwiek zwiększeniem liczby melanocytów.

Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki leczonego oka, choć zdarza się też tak, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po odstawieniu produktu nie stwierdzano dalszego zwiększania się ilości brązowego barwnika w tęczówce. Do chwili obecnej nie stwierdzono w badaniach klinicznych, aby opisywane zmiany zabarwienia tęczówki związane były z jakimikolwiek objawami lub zmianami patologicznymi.

Leczenie nie miało żadnego wpływu na znamiona tęczówki czy plamki na tęczówce. W badaniach klinicznych nie obserwowano gromadzenia się barwnika w siateczce beleczkowej ani w innych miejscach w komorze przedniej oka. Na podstawie pięciu lat doświadczenia klinicznego stwierdzono, że wzmożona pigmentacja tęczówki nie wywołuje żadnych negatywnych następstw klinicznych i że stosowanie produktu Latanoprost NTC można kontynuować, jeśli nastąpi zmiana zabarwienia tęczówki. Pacjentów należy jednak regularnie monitorować i jeśli stan kliniczny tego wymaga leczenie produktem Latanoprost NTC można odstawić.

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Latanoprost NTC w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze otwartego kąta u pacjentów z pseudofakcją oraz w jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Latanoprost NTC w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka ani w jaskrze wrodzonej. Produkt Latanoprost NTC nie wywiera żadnego wpływu bądź wywiera jedynie niewielki wpływ na źrenicę, choć nie ma doświadczenia dotyczącego skutków stosowania omawianego produktu w ostrych napadach jaskry zamkniętego kąta. W związku z tym zaleca się, aby w tych schorzeniach produkt Latanoprost NTC stosować z zachowaniem ostrożności aż do uzyskania większej ilości danych.

Dane z badań dotyczących stosowania produktu Latanoprost NTC w okresie okołoperacyjnym u pacjentów po operacji usunięcia zaćmy są ograniczone. U tych pacjentów latanoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Produkt Latanoprost NTC należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i unikać jego stosowania w przypadku aktywnego opryszczkowego zapalenia rogówki oraz u pacjentów z nawrotowym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie szczególnie związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Opisywano przypadki obrzęku plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakcją, u pacjentów z pseudofakcją i przerwana tylną torebką soczewki lub wszczepioną soczewką przedniokomorową oraz u pacjentów z udokumentowaną obecnością czynników ryzyka torbielowatego obrzęku plamki (takich jak np. retinopatia cukrzycowa i niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Produkt Latanoprost NTC stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z afakcją, u pacjentów z pseudofakcją i przerwana tylną torebką soczewki lub wszczepioną soczewką przedniokomorową oraz u pacjentów z udokumentowaną obecnością czynników ryzyka torbielowatego obrzęku plamki.

U pacjentów ze stwierdzonymi wytwarzającymi skłonność czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka produkt Latanoprost NTC można stosować z zachowaniem ostrożności.

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, choć w okresie po wprowadzeniu do obrotu pojawiły się zgłoszenia kilku przypadków zaostżenia

astmy i (lub) duszności. Pacjentów z astmą oskrzelową powinno się leczyć z zachowaniem ostrożności do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, większość zgłoszeń pochodziła od pacjentów japońskich. Dotychczasowe doświadczenie wskazuje, iż zmiana zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej nie jest trwała i w części przypadków ustępowała podczas kontynuowania leczenia produktem Latanoprost NTC.

Latanoprost może stopniowo zmieniać rzęsy i włosy meszkowe w obrębie leczonego oka i jego otaczaniu; zmiany te mogą polegać na zwiększeniu długości, grubości, pigmentacji, liczby rzęs lub włosów meszkowych oraz zmiany kierunku wyrastania rzęs. Zmiany dotyczące rzęs ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Ten produkt leczniczy zawiera chlorek benzalkoniowy — powszechnie stosowany środek konserwujący w preparatach okulistycznych. Benzalkoniowy chlorek może wywoływać keratopatię punktową i (lub) toksyczną keratopatię wrzodziejącą, podrażnienie gałki ocznej oraz przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Pacjenci z zespołem suchego oka lub stanami, w których rogówka jest uszkodzona, wymagają ścisłego monitorowania w przypadku częstego lub długotrwałego stosowania produktu Latanoprost NTC. Ponieważ soczewki kontaktowe mogą wchłaniać benzalkoniowy chlorek, przed wkropleniem produktu Latanoprost NTC należy je zdjąć i można je ponownie założyć po 15 minutach (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w grupie wiekowej poniżej pierwszego roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat, u których głównie rozwija się pierwotna jaskra wrodzona, w pierwszej kolejności stosuje się leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomię/goniotomię). Nie ustalono długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są dostępne ostateczne dane dotyczące interakcji produktu leczniczego.

Opisywano przypadki paradoksalnego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas jednoczesnego podawania do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn ani pochodnych prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Może on wywierać szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, nienarodzone dziecko lub noworodka. Dlatego produktu Latanoprost NTC nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego, dlatego produktu Latanoprost NTC nie należy stosować u kobiet karmiących piersią lub należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku wszystkich preparatów okulistycznych, zakropienie kropli do oczu może powodować przemijającą nieostrość widzenia. Do czasu ustąpienia tego objawu pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość zdarzeń niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W pięcioletnim otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania latanoprostu u 33% pacjentów stwierdzano zabarwienie tęczęwki (patrz punkt 4.4). Pozostałe zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku zazwyczaj są przemijające i występują zaraz po podaniu dawki.

Zdarzenia niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania następująco: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Częstość nieznana	Opryszczkowe zapalenie rogówki
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Częstość nieznana	Ból głowy, zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	
Bardzo częste	Zwiększenie pigmentacji tęczęwki; łagodne lub umiarkowane przekrwienie spojówki, podrażnienie gałki ocznej (uczucie pieczenia, piasku w oku, klucia i obecności ciała obcego w oku); zmiany dotyczące rzęs i włosów meszkowych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja i liczba) (przeważająca większość przypadków dotyczy populacji Japończyków)
Częste	Przemijające punktowate nadżerki nabłonka, w większości przypadków bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka
Niezbyt częste	Obrzęk powiek; zespół suchego oka; zapalenie rogówki; nieostre widzenie; zapalenie spojówek
Rzadkie	Zapalenie tęczęwki i (lub) błony naczyniowej oka (większość przypadków dotyczy pacjentów z współwystępującymi czynnikami predysponującymi); obrzęk płamki; objawowy obrzęk i nadżerki rogówki; obrzęk okolicy okołoczołowej; zmiany kierunku wyrastania rzęs niekiedy powodujące podrażnienie oka; dodatkowy rząd włosków przy ujściu gruczołów Meiboma (<i>distichiasis</i> -dwurzędność rzęs)
Częstość nieznana	Torbiel tęczęwki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Bardzo rzadkie	Zaostrzenie objawów dławicowych u pacjentów z dławicą piersiową

Częstość nieznana	Kołatanie serca
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Rzadkie	Astma oskrzelowa, zaostrzenie astmy oskrzelowej i duszność
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt częste	Wysypka skórna
Rzadkie	Miejscowe reakcje skórne powiek; ściemnienie skóry powiek
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Częstość nieznana	Bóle mięśniowe, bóle stawowe
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo rzadkie	Ból w klatce piersiowej

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (trwających ≤ 12 tygodni) obejmujących 93 pacjentów pediatrycznych (25 w pierwszym badaniu i 68 w drugim) stwierdzono podobny profil bezpieczeństwa stosowania do profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u dorosłych, a także niewystępowanie nowych zdarzeń niepożądanych. Krótkoterminowe profile bezpieczeństwa w różnych podgrupach pacjentów pediatrycznych również były podobne (patrz punkt 5.1). Zdarzenia niepożądane stwierdzane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych obejmowały zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz gorączkę.

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem gałki ocznej i przekrwieniem spojówek nie obserwowano innych działań niepożądanych w obrębie gałki ocznej przedawkowania produktu Latanoprost NTC.

W razie przypadkowego spożycia produktu Latanoprost NTC przydatne mogą okazać się następujące informacje: jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% podanej dawki ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie. Dożylny wlew w dawce 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników nie powodował żadnych objawów, natomiast dawka w zakresie 5,5-10 mikrogramów/kg mc. wywoływała nudności, ból brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i wzmożoną potliwość. U małą latanoprost był podawany we wlewie dożylnym w dawkach do 500 mikrogramów/kg bez znaczącego wpływu na układ krążenia.

Dożylne podawanie latanoprostu u małą wiązało się z przemijającym skurczem oskrzeli. U pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową nie obserwowano skurczu oskrzeli po miejscowym podaniu latanoprostu do oka w dawce siedmiokrotnie przekraczającej dawkę produktu Latanoprost NTC stosowaną klinicznie.

Leczenie w razie przedawkowania produktu Latanoprost NTC jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Substancja czynna, latanoprost, jest analogiem prostaglandyny F2 i wybiórczym agonistą receptora prostanoidowego FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u ludzi występuje po około 3-4 godzinach po podaniu, osiągając maksimum po 8-12 godzinach. Obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Z badań przeprowadzonych na zwierzętach i u ludzi wskazują, że główny mechanizm działania polega na zwiększeniu odpływu naczyniówkowo-twardówkowego, choć u człowieka opisywano pewne ułatwienie odpływu (spadek oporu odpływu).

W kluczowych badaniach klinicznych wykazano, że produkt Latanoprost NTC jest skuteczny w monoterapii. Przeprowadzono też badania kliniczne dotyczące stosowania skojarzonego. Obejmowały one badania, w których wykazano skuteczność stosowania latanoprostu w skojarzeniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymololem). Krótkookresowe badania (jedno- lub dwutygodniowe) wskazują na działanie addytywne latanoprostu w skojarzeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) i przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie wpływa w sposób znamieny na wytwarzanie cieczy wodnistej. Nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na barierę krew-ciecz wodnista.

Latanoprost podawany w dawkach stosowanych klinicznie oraz w badaniach na małpach wywierał nieistotny wpływ, bądź też nie wywierał żadnego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Podczas miejscowego stosowania może jednak dochodzić do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia spojówek lub nadtwardówki.

W przypadku przewlekłego stosowania latanoprostu u małp poddanych zewnątrzobrotkowemu usunięciu soczewki nie stwierdzano w angiografii fluoresceinowej wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Latanoprost nie powodował wyciekania fluoresceiny do tylnego odcinka oka u pacjentów z pseudofakią podczas krótkotrwałego leczenia.

Podając latanoprost w dawkach stosowanych klinicznie nie zaobserwowano by powodował jakiegokolwiek istotne działania farmakologiczne na układ krążenia i układ oddechowy.

Populacja pediatryczna Skuteczność stosowania latanoprostu u pacjentów pediatrycznych w wieku ≤ 18 lat wykazano w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem wewnątrzgałkowym i jaskrą dziecięcą i młodzieńczą. Noworodki włączane do tego badania musiały być urodzone nie wcześniej niż w 36. tygodniu ciąży. Pacjentom

podawano latanoprost 0,005% raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie w przypadku pacjentów poniżej 3. roku życia tymolol 0,25%) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności było średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości wyjściowych oceniane w 12. tygodniu badania. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprestem i grupie leczonej tymololem było podobne. We wszystkich badanych grupach wiekowych (0 do < 3. lat, od 3. do < 12. lat i od 12. do < 18. lat) średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12. tygodniu było podobne w grupie leczonej latanoprestem i grupie leczonej tymololem. W badaniu tym dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej 0 do < 3. lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprestem, a u 4 pacjentów stanowiących grupę wiekową 0 -< 1 roku nie wykazano żadnej istotnej skuteczności. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów w podgrupie z pierwotną jaskrą wrodzoną/jaskrą noworodków było podobne w grupach leczonych latanoprestem i tymololem. W podgrupie bez pierwotnej jaskry wrodzonej/jaskry noworodków (czyli w podgrupie z np. jaskrą młodzieńczą otwartego kąta, jaskrą w oku bezsoczewkowym) stwierdzono podobne wyniki do wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną/jaskrą noworodków.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe widoczny był po pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywał się przez cały 12-tygodniowy okres badania, podobnie jak u dorosłych.

Tabela. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (mm Hg) w 12. tygodniu leczenia z podziałem na badane grupy i rozpoznanie na początku obserwacji.

	Latanoprost N = 53		Tymolol N = 54	
Wyjściowa średnia (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych stwierdzona w 12. tygodniu leczenia*(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
Wartość p wobec tymololu	0,2056			
	Podgrupa pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną / jaskrą noworodków N = 28	Podgrupa pacjentów bez pierwotnej jaskry wrodzonej / jaskry noworodków N = 25	Podgrupa pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną / jaskrą noworodków N = 26	Podgrupa pacjentów bez pierwotnej jaskry wrodzonej / jaskry noworodków N = 28
Początkowa średnia (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)

stosunku do wartości początkowych stwierdzona w 12. tygodniu leczenia*(SE)				
Wartość p wobec tymololu	0,6957	0,1317		

SE — błąd standardowy (ang. *standard error*)

*) skorygowana wartość szacunkowa oparta na modelu analizy kowariancji (ANCOVA)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432,58) to nieczynny farmakologicznie ester izopropylowy kwasu latanoprostowego (prolek), który w wyniku hydrolizy do kwasu latanoprostowego staje się biologicznie aktywny.

Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i całość leku docierającego do cieczy wodnistej ulega hydrolizie podczas przechodzenia przez rogówkę.

Z badań z udziałem ludzi wynika, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej osiągnane jest około dwie godziny po podaniu miejscowym leku. U małp po podaniu miejscowym latanoprost jest dystrybuowany głównie w przednim odcinku oka, spojówkach i powiekach. Do tylnego odcinka oka docierają jedynie małe ilości leku.

W gałce ocznej kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm leku odbywa się głównie w wątrobie. U człowieka okres półtrwania leku w osoczu wynosi 17 minut. Główne metabolity, którymi są pochodne 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, nie wykazują żadnego działania biologicznego bądź wykazują jedynie słabe działanie biologiczne w badaniach na zwierzętach i wydalane są głównie z moczem.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte badanie farmakokinetyczne dotyczące stężenia kwasu latanoprostowego w osoczu z udziałem 22 pacjentów dorosłych i 25 pacjentów pediatrycznych (w wieku poniżej 18 lat) z nadciśnieniem ocznym i jaskrą. Wszystkie grupy wiekowe leczono latanoprestem 0,005%, w dawce jednej kropli na dobę do każdego oka przez minimum 2 tygodnie. Choć ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy była około dwukrotnie wyższa w grupie wiekowej od 3 do <12 lat i sześciokrotnie wyższa w grupie wiekowej poniżej 3. lat w porównaniu z dorosłymi, to utrzymany był szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.9). Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wyniosła 5 minut po podaniu leku we wszystkich grupach wiekowych. Mediana półokresu eliminacji z osocza była krótka (<20 minut), podobna u dorosłych i u dzieci i młodzieży, i nie prowadziła do kumulacji kwasu latanoprostowego w krążeniu ogólnoustrojowym w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność miejscową w obrębie narządu wzroku oraz toksyczność ogólnoustrojową latanoprostu badano na kilku gatunkach zwierząt. Latanoprost jest zazwyczaj dobrze tolerowany i charakteryzuje się marginesem bezpieczeństwa, między dawką stosowaną klinicznie do oczu i dawką powodującą toksyczność ogólnoustrojową, wynoszącym co najmniej 1000 razy. Wysokie dawki latanoprostu wynoszące około 100-krotności dawki stosowanej klinicznie w przeliczeniu na kg masy ciała podawane dożylnie niepoddałym

znieczuleniu małpom zwiększały częstość oddechów na minutę, co najprawdopodobniej było objawem krótkotrwałego skurczu oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wykazywał właściwości uczulające.

W badaniach na królikach i małpach nie stwierdzono działań toksycznych w oku przy dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawka stosowana w klinice wynosi około 1,5 mikrograma/oko/dobę). U małp latanoprost powodował jednak zwiększoną pigmentację tęczówki.

Mechanizm zwiększonej pigmentacji tęczówki wydaje się polegać na pobudzeniu wytwarzania melaniny w melanocytach tęczówki bez zmian proliferacyjnych. Zmiana zabarwienia tęczówki może być trwała.

W badaniach nad oczną toksycznością przewlekłą stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawce 6 mikrogramów/oko/dobę powoduje ponadto poszerzenie szpary powiekowej. Efekt ten jest przemijający i występuje po zastosowaniu dawek większych niż stosowane klinicznie. Efektu tego nie zaobserwowano u ludzi.

W badaniach latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście odwracania mutacji u bakterii, w teście mutacji genowej chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Aberracje chromosomowe obserwowano *in vitro* w ludzkich limfocytach. Podobne działania stwierdzano też w przypadku stosowania naturalnie występującej prostaglandyny F2 α , co wskazuje na to, iż działanie to jest charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro/in vivo* były ujemne i wskazują na to, że latanoprost nie wykazuje właściwości mutagennych. Badania rakotwórczości na myszach i szczurach dały wynik ujemny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na płodność samców czy samic. Badania u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg mc./dobę nie wykazały embriotoksyczności. Jednak w badaniach na królikach latanoprost indukował obumieranie zarodków w dawkach 5 mikrogramów/kg/dobę i większych.

Dawka 5 mikrogramów/kg/dobę (czyli około 100-krotnie wyższa niż dawka stosowana klinicznie) wywoływała znaczące działanie embriotoksyczne charakteryzujące się zwiększoną częstością późnych resorpcji i poronień oraz zmniejszoną masą płodu.

Potencjalnego działania teratogennego nie wykryto.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek lub kwas solny do ustalenia pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W badaniach *in vitro* wykazano wytrącanie się osadu w przypadku zmieszania kropli do oczu zawierających tiomersal z produktem Latanoprost NTC. W przypadku stosowania tego rodzaju produktów leczniczych pomiędzy ich zastosowaniem a zastosowaniem produktu Latanoprost NTC należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Cztery tygodnie po pierwszym otwarciu butelki produkt należy wyrzucić, nawet jeśli nie zużyło się go całkowicie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wykonany z LDPE z kroplomierzem wykonanym z LDPE i zakrętką wykonaną z HDPE.

Każdy pojemnik z kroplomierzem zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu, co odpowiada około 80 kroplom roztworu.

Produkt Latanoprost NTC dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

Jeden pojemnik z kroplomierzem zawierający 2,5 ml roztworu kropli do oczu

Trzy pojemniki z kroplomierzem zawierające po 2,5 ml roztworu kropli do oczu

Sześć pojemników z kroplomierzem zawierających po 2,5 ml roztworu kropli do oczu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

NTC S.r.l
Via Luigi Razza 3
20124 Milan
WŁOCHY

- 8. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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