

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jaskroptic, 0,05 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 0,05 mg latanoprostu.

Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 6,5 do 6,9 i osmolalności w zakresie 250 - 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego:

- u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania i nadciśnieniem wewnątrzgałkowym;
- u dzieci i młodzieży z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i z jaskrą wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie do oka.

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

Zalecane jest podanie jednej kropli do oka (oczu) objętego procesem chorobowym, raz na dobę.

Optymalne działanie uzyskuje się podając produkt Jaskroptic wieczorem.

Nie należy stosować latanoprostu 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 planowaną dawkę.

Aby zmniejszyć możliwość wchłaniania ogólnoustrojowego, zaleca się uciśnięcie woreczka łzowego w okolicy kąta przyśrodkowego oka (punktowy ucisk) przez jedną minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy usunąć soczewki kontaktowe. Soczewki mogą być ponownie założone po 15 minutach.

Jeżeli podawane są inne produkty okulistyczne do stosowania miejscowego, należy je podać co najmniej po pięciominutowej przerwie.

Dzieci i młodzież

Jaskroptic może być podawany dzieciom i młodzieży według tego samego schematu dawkowania co u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania produktu u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Należy uważać, aby nie dotykać powiek i otaczających okolic lub innych powierzchni końcówką kroplomierza, żeby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu. Należy poinstruować pacjentów, żeby przechowywali butelkę szczelnie zamkniętą, kiedy nie używają 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 tęczęwce. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Taką zmianę koloru oka obserwowano przeważnie u pacjentów o tęczęwkach w mieszanym kolorze np. niebieskobrązowych, szarobrązowych, żółto-brązowych i zielonobrązowych. W badaniach dotyczących latanoprostu, początek zmian następował w ciągu pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w drugim lub trzecim roku, nie obserwowano zmian po czwartym roku leczenia. Szybkość postępu pigmentacji tęczęwki ulega z czasem obniżeniu i utrzymuje się przez pięć lat. Nie badano efektu zwiększonej pigmentacji po upływie pięciu lat. W otwartym badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu trwającym pięć lat, pigmentacja tęczęwki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach o kolorze mieszanym wynosiła 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 z oczami jednorodnego koloru szarego, zielonego lub brązowego zmiany takie były obserwowane rzadko.

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki i nie wiąże się ze zwiększeniem liczby melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w leczonym oku, ale może zdarzyć się, że cała tęczęwka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zakończeniu leczenia nie obserwowano dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczęwki. Dotychczas, na podstawie badań klinicznych, nie dowiedziono, aby zmiana koloru tęczęwki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki na tęczęwce nie ulegają zmianom w czasie leczenia. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych lub w innych miejscach komory przedniej oka. W oparciu o pięcioletnie doświadczenie kliniczne nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczęwki i leczenie produktem Jaskroptic może być kontynuowane w razie wystąpienia tego objawu. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani a jeżeli stan kliniczny tego wymaga, należy przerwać leczenie produktem Jaskroptic.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej z zamkniętym kątem przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze

barwnikowej jest ograniczone. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka.

Latanoprost nie wykazuje lub wykazuje nieznaczne działanie na źrenicę, jednak brak jest doświadczeń dotyczących stosowania w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu Jaskroptic 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 Jaskroptic u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki oraz należy unikać stosowania u pacjentów z czynnym opryszczkowym zapaleniem rogówki i u pacjentów z przebyłym nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki, szczególnie związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Odnotowano przypadki obrzęku plamki żółtej (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwą tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, także u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku plamki (pacjenci z retinopatią cukrzycową i zamknięciem światła naczyń siatkówki). Jaskroptic powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwą tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, także u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki żółtej.

U pacjentów ze zdiagnozowanymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki i (lub) zapalenia błony naczyniowej oka, produkt Jaskroptic może być stosowany z zachowaniem ostrożności. Doświadczenia u pacjentów z astmą są ograniczone, jednak po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki zaostrzenia astmy i (lub) duszności. Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z astmą do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoczodołowej, 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 jest trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie dalszego leczenia latanoprestem.

Jaskroptic może powodować stopniowe zmiany w wyglądzie rzęs i włosów meszkowych w leczonym oku i jego okolicy. Zmiany te obejmują zwiększenie długości, grubości, zmiany zabarwienia, liczby rzęs lub włosów i zaburzenia kierunku wyrastania rzęs. Zmiany w wyglądzie rzęs mają charakter przejściowy i ustępują po zakończeniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących stosowania produktu u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). U dzieci w wieku od 0 do <3 lat głównie z jaskrą pierwotną wrodzoną (ang. PCG - *Primary Congenital Glaucoma*), leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomia, goniotomia) pozostaje leczeniem pierwszoplanowym.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu u dzieci.

Jaskroptic zawiera benzalkoniowy chlorek, powszechnie stosowany środek konserwujący w leczniczych produktach okulistycznych. Benzalkoniowy chlorek może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczne wrzodziejące zapalenie rogówki, lub podrażnienie oka i zmieniać kolor miękkich soczewek kontaktowych. Należy ściśle monitorować pacjentów z zespołem suchego oka lub ze zmianami dotyczącymi rogówki, którzy stosują produkt Jaskroptic często lub przez dłuższy czas.

Soczewki kontaktowe mogą absorbować chlorek benzalkoniowy, dlatego przed podaniem produktu Jaskroptic należy je zdjąć. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o przypadkach paradoksalnego zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub większej liczby prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były prowadzone wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Może on wywierać szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód lub noworodka. Produktu Jaskroptic nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Jaskroptic oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego i dlatego nie należy stosować produktu Jaskroptic u kobiet karmiących piersią lub należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do ustąpienia objawów, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku.

W otwartym 5-letnim badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła pigmentacja tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku miały na ogół charakter przemijający i występowały po podaniu dawki produktu.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: opryszczkowe zapalenie rogówki *§.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ból głowy*, zawroty głowy*.

Zaburzenia oka

Bardzo często: zwiększenie pigmentacji tęczówki; małe do umiarkowanego przekrwienie spojówek, podrażnienie oka (uczucie piasku w oczach, swędzenia, kłucia lub obecności ciała obcego w oku);

zmiany w wyglądzie rzęs i włosów meszkowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie liczby) (zdecydowana większość przypadków w populacji japońskiej).

Często: przemijające punkcikowate ubytki nabłonka, w większości bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka, światłowstręt, zapalenie spojówek*.

Niezbyt często: obrzęk powiek, zespół suchego oka, zapalenie rogówki*, nieostre widzenie, obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*.

Rzadko: zapalenie tęczówki* (większość zgłoszonych przypadków u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami predysponującymi); objawowy obrzęk* i ubytki rogówki, obrzęk okołocodołowy, zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować podrażnienie oka, pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych (*distichiasis*), torbiel tęczówki*, pęcherzyca rzekoma*§.

Bardzo rzadko: zmiany w obrębie oczodołów i powiek prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej.

Bardzo rzadko odnotowywano przypadki kalcyfikacji rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany u pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: dusznica bolesna; kołatanie serca*.

Bardzo rzadko: niestabilna dławica piersiowa.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: astma*; duszność*

Rzadko: zaostrzenie astmy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka.

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból mięśni*, ból stawów*.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*.

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

§ Częstość działań niepożądanych oszacowana zgodnie z 'Zasadą 3'

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych u 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży, 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: 22 4921301, faks: 22 4921309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych objawów przedawkowania latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu Jaskroptic, mogą być przydatne następujące informacje: jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu, ponad 90% jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników spowodował średnie stężenie w osoczu 200 razy większe niż w czasie leczenia i nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5–10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, ból brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małąp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wywołał istotnego wpływu na układ krążenia. Dożylne podanie latanoprostu u małąp 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 wymagane jest 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 latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2 α , selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u ludzi występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągana jest po 8 do 12 godzinach. Zmniejszone ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny.

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

Kluczowe 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 antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Krótkoterminowe badania (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 wytwarzanie cieczy wodnistej. Latanoprost nie wywiera także wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach prowadzonych na małąpach latanoprost, stosowany w dawce leczniczej, nie wywierał lub wywierał nieistotny wpływ na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jednakże, podczas stosowania miejscowego może dojść do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia spojówki lub nadtwardówki.

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

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

Nie wykazano, aby latanoprost w dawkach leczniczych wywierał jakiekolwiek znaczące działanie na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku ≤ 18 lat wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślepą 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% u pacjentów poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego (ang. IOP – Intraocular Pressure) 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 we wszystkich grupach wiekowych (od 0 do <3 lat, od 3 do <12 lat oraz od 12 do 18 lat) leczonych latanoprestem i leczonych tymololem. Jednakże, dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do <3 lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprestem. U 4 dzieci w grupie wiekowej od 0 do <1 roku życia nie wykazano istotnej skuteczności. Brak danych na temat stosowania u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Obniżenie ciśnienia śródgałkowego (IOP) u pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną (PCG) było zbliżone w podgrupach leczonych latanoprestem i tymololem. W podgrupach pacjentów bez PCG (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 (patrz tabela). Efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni badania, podobnie jak 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 (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana w 12 tygodniu w porównaniu do wartości początkowej* (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
Poziom istotności (p) vs. tymolol	0,2056			
	PCG N = 28	Bez PCG N = 25	PCG N = 26	Bez PCG N = 28
Wartość początkowa (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana w 12 tygodniu w porównaniu do wartości początkowej* (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Poziom istotności (p) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

PCG – jaskra pierwotna wrodzona.

Bez PCG – jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona.

*Oszacowano dostosowane na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432,58) jest nieaktywnym estrem izopropylowym (prolek), który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i cała substancja czynna wprowadzona do cieczy wodnistej jest hydrolizowana podczas przenikania przez rogówkę.

Badania prowadzone u ludzi wskazują, że maksymalne stężenie produktu leczniczego w cieczy wodnistej jest osiągane 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 tyłnej oka.

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania 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, lub nie są w ogóle, czynne biologicznie i są wydalane głównie w moczu.

Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetkę, mierzono stężenie kwasu latanoprostowego w osoczu u 22 pacjentów dorosłych i 25 pacjentów pediatrycznych (od urodzenia do 18 lat) z nadciśnieniem śródgałkowym i 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 <3 lat, w porównaniu z dorosłymi, zachowując jednak szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.9). Mediana czasu potrzebnego do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosiła 5 minut po podaniu we wszystkich grupach wiekowych. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji z osocza była krótka (<20 minut), podobna u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, dzięki czemu nie dochodziło do kumulacji kwasu latanoprostowego w układzie krążenia w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne latanoprostu, zarówno ogólnoustrojowe jak i miejscowe oczne, było badane na kilku gatunkach zwierząt. Latanoprost jest na ogół dobrze tolerowany z marginesem bezpieczeństwa między dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo wynoszącym co najmniej 1000 razy. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej na kilogram masy ciała, podawane dożylnie nieznieczulonym małpom powodowały zwiększenie częstości oddechów, odpowiadające prawdopodobnie krótkotrwałemu skurczowi oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano uczulającego działania latanoprostu.

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

Mechanizm zwiększenia pigmentacji wydaje się być wynikiem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach tęczówki, bez obserwowanych zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach nad przewlekłym działaniem toksycznym na oko 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 odwrotnej mutacji bakteryjnej, mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojądrowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro*. Podobne działania obserwowano także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F2 α , co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro/in vivo* u szczurów dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych latanoprostu. Badania rakotwórczości u myszy i szczurów dały wynik negatywny.

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

Dawka 5 mikrogramów/kg mc. na dobę (ok. 100-krotnie większa od dawki leczniczej) wywierała znaczące działanie toksyczne na zarodek i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodu.

Nie stwierdzono działania teratogennego latanoprostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu fosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania latanoprostu z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącanie osadu. W przypadku stosowania tych produktów, należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut między ich zakropleniem do oczu.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem butelki: 2 lata.
Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym otwarciem produkt leczniczy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym (tekturowe pudełko) w celu ochrony przed światłem.
Po pierwszym otwarciu butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Okres ważności po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu, co odpowiada w przybliżeniu 80 kroplom roztworu.

Zamknięta i oznakowana butelka znajduje się w oznakowanym pudełku tekturowym zawierającym ulotkę dla pacjenta.

Wielkość opakowania: 1 x 2,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vital Pharma GmbH
Schaberweg 28b
61348 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23467

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 października 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18 lutego 2019r.