

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latacris, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 ml kropli do oczu, roztworu zawiera 5 mg latanoprostu.
Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Benzalkoniowy chlorek 0,02% w/v jest dodany jako środek konserwujący.

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 śródgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania oraz z nadciśnieniem śródgałkowym.

Obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem śródgałkowym i jaskrą wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku):

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

Nie należy podawać produktu leczniczego Latacris częściej niż raz na dobę, ponieważ stwierdzono, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe.

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. Czynność tę należy wykonać natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Sposób podawania

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć szkła kontaktowe. Można je założyć ponownie po 15 minutach od zakroplenia.

Jeżeli stosuje się więcej niż jeden miejscowy lek okulistyczny, należy je podać, stosując co najmniej pięciominutową przerwę.

Dzieci i młodzież

Można stosować ten schemat dawkowania co u osób dorosłych.

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

Taka zmiana obserwowana była przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, np.: niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. Badania nad latanoprostem wykazały, że początek zmiany ma miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko występuje w drugim lub trzecim roku leczenia, oraz że nie obserwowano zmiany po czterech latach leczenia. Szybkość postępowania rozwoju zabarwienia tęczęwki zmniejsza się z czasem i jest stabilna przez 5 lat. Nie oceniano efektu zwiększania się pigmentacji powyżej 5 lat leczenia. W pięcioletnich badaniach otwartych dotyczących bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczęwki (patrz punkt 4.8). Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi 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 związana jest ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki i nie wiąże się ze wzrostem liczby melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w objętym procesem chorobowym oku, ale zdarza się, 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, nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczęwki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwce nie ulegają zmianom podczas leczenia. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. Na podstawie pięcioletniego doświadczenia klinicznego nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczęwki. Leczenie latanoprostem może być kontynuowane w przypadku wystąpienia tego objawu. Pacjenci

powinni być jednak regularnie badani, a jeżeli stan kliniczny tego wymaga, należy przerwać leczenie latanoprostem.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej zamykającego się kąta, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brak doświadczenia w stosowaniu latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej. Latanoprost ma niewielkie lub nie ma działania na źrenicę oka, ale nie ma doświadczenia klinicznego w przypadku ostrego napadu jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Dlatego w takich przypadkach zaleca się ostrożne stosowanie latanoprostu do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych.

Dane dotyczące stosowania latanoprostu w okresie okołoperacyjnym chirurgicznego usunięcia zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność, stosując latanoprost u tych pacjentów.

Latacris należy stosować z ostrożnością u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie. Należy unikać stosowania produktu leczniczego w przypadku czynnego zapalenia rogówki wywołanego przez wirusa opryszczki oraz u pacjentów z przebyłym nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki, szczególnie związanym z analogami prostaglandyn.

Obrzęk płamisty (patrz punkt 4.8) pojawiał się głównie u pacjentów z afakcją, pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub też u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki (pacjenci z retinopatią cukrzycową i niedrożnością żył siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakcją, z pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub też u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki.

Latanoprost powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia tęczówki/zapalenia błony naczyniowej oka.

Dotychczasowe doświadczenie w zakresie stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, ale wystąpiło kilka przypadków nasilenia objawów astmy i (lub) duszności po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów chorych na astmę do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej, przy czym w większości przypadków objaw ten był zgłaszany przez pacjentów pochodzących z Japonii. Dotychczasowe doświadczenie wykazało, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

Latanoprost może stopniowo spowodować zmiany wyglądu rzęs i włosów mieszkowych leczonego oka i jego okolic. Zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmiany koloru, zwiększenie liczby rzęs lub owłosienia oraz zmiany kierunku wyrastania rzęs. Zmiany dotyczące rzęs są odwracalne po zakończeniu terapii.

Latacris zawiera benzalkoniowy chlorek, który jest powszechnie używany jako środek konserwujący w preparatach okulistycznych. Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować punktikowatą dystrofię rogówki i (lub) toksyczną wrzodziejącą dystrofię rogówki, podrażnienie oka oraz zmianę zabarwienia miękkich soczewek kontaktowych. Pacjenci, u których stwierdzono zespół suchego oka oraz stany z zaburzeniami rogówki, a którzy często lub przez długi okres stosują produkt leczniczy Latacris, powinni być regularnie badani. Soczewki kontaktowe mogą wchłaniać benzalkoniowy chlorek, dlatego należy je zdjąć przed zastosowaniem produktu leczniczego Latacris. Można je ponownie założyć po 15 minutach (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

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

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

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi. Zgłoszono przypadki wystąpienia paradoksalnego wzrostu ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyny. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyny lub pochodnych prostaglandyny.

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 tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Ma on potencjalnie niebezpieczny farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód i noworodka. Dlatego latanoprostu nie należy stosować w ciąży.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropieniu może wystąpić przemijające nieostre widzenie. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W otwartym, pięcioletnim badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu wykazano, że u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku są zazwyczaj przemijające i pojawiają się po zastosowaniu produktu leczniczego.

b. Tabela zestawienia działań niepożądanych

Reakcje niepożądane pogrupowano według następujących częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i organów	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				opryszczkowe zapalenie rogówki*§	
Zaburzenia układu nerwowego			ból głowy*; zawroty głowy*		
Zaburzenia oka	nadmierna pigmentacja tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (pieczenie, uczucie piasku w oczach, świąd, kłujący ból, uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany wyglądu rzęs i włosów mieszkowych powieki (wydłużenie rzęs, pogrubienie, zmiana koloru, zwiększenie liczby rzęs)	punkcikowate zapalenie rogówki, najczęściej bezobjawowe; zapalenie powiek; ból oka; światłowstręt; zapalenie spojówek*	obrzęk powieki; zespół suchego oka; zapalenie rogówki*; niewyraźne widzenie; obrzęk płamki żółtej, w tym torbielowaty obrzęk płamki żółtej*; zapalenie błony naczyniowej oka*	zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*; ubytek rogówki; obrzęk około-oczdolowy;; nieprawidłowa pozycja rzęs powodująca podrażnienia*; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych (<i>distichiasis</i>); torbiel tęczówki*§; miejscowe reakcje skórne powiek; ciemnienie skóry powiek; pęcherzyca rzekoma spojówki oka*	zwapnienie rogówki; zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powiekowej
Zaburzenia serca			dusznicza bolesna; kołatanie serca*		niestabilna dusznica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma*; duszność*	zaostrenie astmy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka	świąd	
Zaburzenia mięśniowo-			ból mięśni*; ból stawów*		

szkieletowe i tkanki łącznej						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból w klatce piersiowej*			

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu
 § Częstość działań niepożądanych oszacowana zgodnie z „Zasadą 3”

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zwapnienia rogówki u niektórych pacjentów ze znacznie uszkodzoną rogówką, w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany.

c. Opis wybranych działań niepożądanych
 Brak informacji.

d. Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych z udziałem 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży leczonych latanoprostem, profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Nie obserwowano 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 nosogardła 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 i Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych objawów przedawkowania produktu leczniczego Latacris ze strony oka.

Jeśli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu leczniczego Latacris, mogą być przydatne następujące informacje:

Jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew w dawce 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5 – 10 mikrogramów/kg wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małąp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg 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 produktu leczniczego Latacris należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwięzające źrenicę, analogi prostaglandyn
kod ATC: S 01 EE 01

Substancja czynna, latanoprost jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia śródgałkowego występuje po około 3 do 4 godzin od podania, a maksymalna skuteczność osiągnięta jest po 8 do 12 godzin. 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 obserwowano również pewne ułatwienie odpływu (zmniejszenie oporu odpływu).

Podstawowe badania wykazały skuteczność stosowania produktu leczniczego Latacris w monoterapii. Przeprowadzono również badania kliniczne w zakresie stosowania leczenia skojarzonego. Były to m.in. badania wykazujące skuteczność latanoprostu w połączeniu z agonistami 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. Nie wywiera on także wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

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

Badania prowadzone metodą angiografii fluorescencyjnej wykazały, że długotrwałe podawanie latanoprostu małpom poddanym pozatobkowemu usunięciu soczewki nie wywierało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

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

Stosując latanoprost w dawkach leczniczych nie zaobserwowano by wywierał on jakiegokolwiek istotny wpływ na układ krążenia i 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, w którym porównano 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% (albo opcjonalnie 0,25% u pacjentów poniżej 3. roku życia) 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 śródgałkowego 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 roku życia 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
Średnia wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do średniej wartości początkowej, w 12. tygodniu leczenia [†] (SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)
Poziom istotności (<i>p</i>) wzgl. tymololu	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
Średnia 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 średniej 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 (p) wzgl. tymololu	0,6957	0,1317		

SE - błąd standardowy średniej (ang. *standard error*)

[†]Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ang. *analysis of covariance* – ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę. Cała dawka substancji czynnej, która przenika do cieczy wodnistej jest hydrolizowana podczas przechodzenia przez rogówkę.

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej jest osiągane po około 2 godzinach po podaniu miejscowym.

Po podaniu produktu leczniczego miejscowo u małp latanoprost jest dystrybuowany głównie w komorze przedniej, w spojówkach i powiekach. Jedynie minimalne ilości leku docierają do tylnej komory oka.

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania w surowicy wynosi u ludzi 17 minut. Podstawowe metabolity, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor są nieznacznie (o ile w ogóle) aktywne biologicznie i są wydalane głównie w moczu.

Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym, w którym oceniano właściwości farmakokinetyczne, 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 układowa 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 układowych 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), podobny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, dzięki czemu nie dochodziło do gromadzenia się kwasu latanoprostowego w układzie krążenia, w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zarówno miejscowa, jak i ogólnoustrojowa toksyczność latanoprostu była badana na wielu gatunkach zwierząt. Latanoprost jest na ogół dobrze tolerowany, a jego współczynnik bezpieczeństwa, czyli różnica między dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną stosowaną układowo wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/ kg masy ciała,

podawane dożylnie nieznieczulonym małpom, powodowały zwiększenie częstości oddechów, odpowiadające prawdopodobnie krótkotrwałemu skurczowi oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano alergizującego działania leku.

W badaniach przeprowadzonych na królikach i małpach nie obserwowano miejscowej toksyczności, stosując lek w dawkach do 100 mikrogramów/oko na dobę (dawka lecznicza wynosi około 1,5 mikrograma/oko na 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 jednak zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach nad toksycznością przewlekłą w oku stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 mikrogramów/oko na dobę wywołuje również poszerzenie szpary powiekowej. Działanie to jest odwracalne i występuje po zastosowaniu dawek większych niż lecznicze. Nie obserwowano dotąd takiego działania u ludzi.

W badaniach laboratoryjnych latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w testach odwracania mutacji u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojądrowym 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* u szczurów, 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 na dobę, nie wykazały działania embriotoksycznego. Jednakże latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg na dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 mikrogramów/kg 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 leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu diwodorofosforan bezwodny

Disodu fosforan bezwodny (E339b)

Benzalkoniowy chlorek

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że na skutek zmieszania kropli zawierających tiomersal z latanoprestem następuje wytrącenie. Jeśli stosuje się jednocześnie krople zawierające tiomersal, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropleniem a podaniem produktu leczniczego Latacris.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem: 2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE/LDPE, z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z PP, w tekturowym pudełku.

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

Wielkości opakowań: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

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

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

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

Pozwolenie nr 18946

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

25/11/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.2018