

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu (co odpowiada 0,005% w/v).
Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ml zawiera 0,2 mg benzalkoniowego chlorku (co odpowiada 0,02% w/v).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Bezbarwny, przezroczysty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania oraz z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym.

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz u dzieci i młodzieży z jaskrą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się stosować jedną kroplę do jednego oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Optymalne działanie uzyskuje się podając produkt Akistan wieczorem.

Nie należy podawać produktu leczniczego Akistan 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 innych kropli do oczu, w celu zmniejszenia wchłaniania substancji czynnej do krwioobiegu, zaleca się uciśnięcie woreczka łzowego w przyśrodkowej części kąta szpary powiekowej (punktowy ucisk) przez minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Soczewki kontaktowe należy usunąć przed zastosowaniem kropli do oczu i włożyć je ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropleniu produktu leczniczego.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki do oczu, należy je podać po co najmniej pięciominutowej przerwie.

Dzieci i młodzież

Produkt Akistan można stosować u dzieci i młodzieży w takiej samej dawce, jak u dorosłych. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania u wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Ilość danych uzyskanych u pacjentów poniżej 1. roku życia (4 pacjentów) jest bardzo ograniczona (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania do oka.

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 tęczówce. 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 tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych.

W badaniach z zastosowaniem latanoprostu początek zmiany barwy występował przeważnie w ciągu pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w drugim lub trzecim roku, ale nie był obserwowany po upływie czterech lat leczenia. Szybkość zmiany pigmentacji tęczówki zmniejsza się z czasem i stabilizuje w okresie 5 lat. Nie badano efektu zwiększonej pigmentacji tęczówki po upływie pięciu lat. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, pigmentacja tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zmiana koloru tęczówki jest nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego wynosi od 7% do 85%, z czego największa jest u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczówki.

U pacjentów z jednorodnym, niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów z oczami koloru szarego, zielonego lub brązowego zmiany takie obserwowano rzadko.

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki i nie wiąże się ze zwiększeniem liczby melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczówki. Dotychczas, na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych, nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczówki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki obecne na tęczówce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. W oparciu o pięcioletnie doświadczenie kliniczne nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczówki. 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 produktem leczniczym Akistan.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej.

Latanoprost w postaci kropli do oczu nie ma wpływu lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Akistan w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych.

Dane z badań dotyczących stosowania latanoprostu w postaci kropli do oczu w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Akistan u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki szczególnie związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku płamki żółtej (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakcją, pacjentów z pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, bądź u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka torbielowatej postaci obrzęku płamki (takim jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żyły siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Akistan u pacjentów z afakcją, pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki żółtej.

U pacjentów ze zdiagnozowanymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki i (lub) zapalenia błony naczyniowej oka, należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego Akistan.

Doświadczenie dotyczące stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, ale istnieją doniesienia o przypadkach zaostrzenia objawów astmy i (lub) duszności w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z astmą do czasu uzyskania wystarczających danych (patrz także punkt 4.8).

Obserwowano zmiany zabarwienia skóry w okolicy okołoczodołowej, 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 latanoprestem.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów meszkowych powieki leczonego oka i jego okolicy. Zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i liczby rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują w trakcie dalszego leczenia.

Produkt leczniczy Akistan zawiera benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach leczniczych do oczu. Zgłaszane były przypadki, że benzalkoniowy chlorek powoduje punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, może powodować podrażnienie oka i wiadomo, że zmienia kolor miękkich soczewek kontaktowych. Konieczne jest ściśle kontrolowanie pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzoną rogówką, którzy stosują produkt leczniczy Akistan często lub przez długi okres. Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, dlatego przed zastosowaniem produktu leczniczego Akistan należy je wyjąć. Soczewki można ponownie założyć po 15 minutach od podania leku (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci poniżej 1. roku życia (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie ma danych dotyczących stosowania u wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do <3 lat, głównie z pierwotną jaskrą wrodzoną (ang. Primary Congenital Glaucoma – PCG), leczeniem pierwszego rzutu pozostaje zabieg chirurgiczny (np. trabekulotomia lub goniotomia).

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa długotrwałego stosowania latanoprostu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Zgłaszano przypadki paradoksalnego zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch leków z grupy analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

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 okresie ciąży.

Latanoprost może wywierać szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, na płód lub na noworodka. Dlatego produktu leczniczego Akistan nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Akistan u kobiet karmiących piersią lub należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu latanoprostu na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu produktu leczniczego może wystąpić przemijający okres niewyraźnego widzenia. Do czasu ustąpienia tego objawu, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczą głównie narządu wzroku. W trwającym 5 lat otwartym badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku są na ogół przemijające i występują po podaniu dawki leku.

Działania niepożądane związane z latanoprestem zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały pogrupowane według częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbętnie często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu nerwowego						bóle głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne lub umiarkowane przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (pieczenie, uczucie piasku w oczach, świąd, klucie lub uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mesekowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości) (znacząca większość przypadków dotyczy Japończyków).	przemijające punkcikowate ubytki nabłonka, w większości bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka.	obrzęk powiek; zespół suchego oka; zapalenie rogówki; niewyraźne widzenie; zapalenie spojówek.	zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka (w większości przypadków u pacjentów z istniejącymi sprzyjającymi czynnikami); obrzęk płamki żółtej; objawowy obrzęk i ubytki rogówki; obrzęk okołoczołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować podrażnienie oka; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs przy ujściu gruczołów tarczkowych (<i>distichiasis</i>).		torbiel tęczówki, zmiany w obrębie powieki i okołoczołowe prowadzące do pogłębienia fałdy powiekowej, pseudopemfigoid spojówki oka +, światłowstręt.
Zaburzenia serca			dławica piersiowa		niestabilna dławica piersiowa	kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma, zaostrzenie astmy, duszność.		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka skórna	miejscowa reakcja skórna na powiekach; ciemnienie skóry powiek.		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						ból mięśni; ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					ból w klatce piersiowej	

+ Sporadyczne zgłoszenia, potencjalnie związane ze środkiem konserwującym

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkotrwałych (≤ 12 tygodni) badaniach klinicznych z udziałem 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie notowano żadnych nowych działań niepożądanych. Również profil bezpieczeństwa krótkotrwałego leczenia w różnych podgrupach populacji dzieci i młodzieży był zbliżony (patrz punkt 5.1). Działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, są zapalenie nosa i gardła 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie są znane inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku, związane z przedawkowaniem produktu leczniczego Akistan.

W razie przypadkowego spożycia doustnego produktu leczniczego Akistan przydatne mogą być następujące informacje:

jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% leku metabolizowane jest podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylna infuzja latanoprostu w dawce 3 mikrogramów/kg mc. nie wywołała u zdrowych ochotników żadnych objawów, zaś podanie dawki od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. powodowało nudności, ból brzucha, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, uderzenia gorąca i pocenie się. U małąp dożylna infuzja latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wpływała znacząco na układ sercowo-naczyniowy.

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

W razie przedawkowania produktu leczniczego Akistan należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01E E01

Substancja czynna, latanoprost, jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$ i wybiórczym prostanoidowym agonistą receptora FP, który zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe przez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u ludzi następuje po upływie około 3 do 4 godzin od podania, a maksymalne działanie uzyskuje się po upływie 8 do 12 godzin. Zmniejszone ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

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

Kluczowe badania wykazały skuteczność latanoprostu w postaci kropli do oczu w monoterapii. Ponadto 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). Krótkotrwałe badania (trwające 1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu stosowanego w skojarzeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz co najmniej 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 na małpach latanoprost stosowany w dawce leczniczej nie wpływał lub wpływał nieznacznie na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jednak podczas stosowania miejscowego może wystąpić łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek lub nadtwardówki. Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że przewlekłe podawanie latanoprostu do oczu małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wywierało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią, latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny do tylnej komory oka.

Nie zaobserwowano, by latanoprost w dawkach leczniczych wywierał jakikolwiek istotny farmakologiczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat wykazano w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z nadciśnieniem w gałce ocznej i jaskrą wrodzoną. Do badania włączono noworodki urodzone po 36. tygodniu ciąży. Pacjentom podawano albo latanoprost 0,005% raz na dobę albo tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dzieciom w wieku poniżej 3 lat) dwa razy na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było średnie zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12. tygodniu badania w stosunku do wartości początkowych. Średnie zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupach otrzymujących latanoprost i tymolol było podobne. Również we wszystkich grupach wiekowych (od 0 do < 3 lat, od 3 do < 12 lat i od 12 do 18 lat) średnie zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12. tygodniu po podaniu latanoprostu i tymololu było podobne. Jednak dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do < 3 lat uzyskano tylko u 13 pacjentów otrzymujących latanoprost, a w badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży nie wykazano znaczącej skuteczności u 4 pacjentów reprezentujących grupę wiekową od 0 do < 1 roku życia. Nie są dostępne dane dotyczące wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z pierwotną wrodzoną jaskrą (PCG) otrzymujących latanoprost i otrzymujących tymolol było podobne. Wyniki uzyskane w podgrupie z jaskrą inną niż PCG (tj. młodzieńcza jaskra z otwartym kątem, jaskra w bezsoczewkowości) były podobne do wyników w grupie PCG.

Tabela: Zmniejszenie wartości ciśnienia śródgławkowego (mmHg) po 12 tygodniach leczenia i rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji				
	Latanoprost N=53		Tymolol N=54	
Średnia początkowa (OS)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana w stosunku do średniej wartości początkowej [†] po 12 tygodniu (OS)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
wartość p vs. tymolol	0,2056			
	PCG N=28	Nie-PCG N=25	PCG N=26	Nie-PCG N=28
Średnia początkowa (OS)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana w stosunku do średniej wartości początkowej [†] po 12 tygodniach (OS)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
wartość p vs. tymolol	0,6957	0,1317		

OS: odchylenie standardowe

[†]skorygowana wartość szacunkowa oparta na modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432,58) jest nieaktywnym prolekiem, estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną. Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i cały lek, który dostaje się do cieczy wodnistej hydrolizowany jest podczas przenikania przez rogówkę.

Badania przeprowadzone u ludzi wskazują, że lek osiąga maksymalne stężenie w cieczy wodnistej po upływie około 2 godzin od podania miejscowego. Latanoprost podany miejscowo u małpy jest dystrybuowany głównie do komory przedniej, spojówek i powiek. Jedynie minimalne ilości docierają do komory tylnej oka.

Kwasowa postać latanoprostu praktycznie nie jest metabolizowana w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w osoczu człowieka wynosi 17 minut. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że główne metabolity (1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor) nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną i wydalane są przede wszystkim w moczu.

Dzieci i młodzież

Otwarte badanie farmakokinetyczne dotyczące stężenia kwasu latanoprostowego w osoczu przeprowadzono u 22 dorosłych i 25 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od urodzenia do < 18 lat) z nadciśnieniem ocznym i jaskrą. Pacjenci ze wszystkich grup wiekowych otrzymywali jedną kroplę 0,005% latanoprostu do każdego oka raz na dobę przez co najmniej 2 tygodnie. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy u dzieci w wieku od 3 do < 12 lat była około 2-krotnie większa niż u dorosłych, a u dzieci w wieku poniżej 3 lat 6-krotnie większa. Jednak szeroki margines bezpieczeństwa dla ogólnoustrojowych działań niepożądanych był zachowany (patrz punkt 4.9). We wszystkich grupach wiekowych mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosiła 5 minut po podaniu dawki leku. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji (mediana) był krótki (< 20 minut), podobny u dzieci, młodzieży i dorosłych, i nie prowadził do kumulacji kwasu latanoprostowego w krążeniu ogólnym w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność miejscową oraz ogólnoustrojową latanoprostu badano na różnych gatunkach zwierząt. Latanoprost jest na ogół dobrze tolerowany, a margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej przeliczonej na 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/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.

W badaniach toksyczności przewlekłej dla oczu 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 mutacji powrotnej u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojąderkowym u myszy. W badaniach limfocytów ludzkich *in vitro* obserwowano aberracje chromosomowe. Podobne działania obserwowane były również 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* u szczurów dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych latanoprostu. 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 embriotoksyczności u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg mc./dobę nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednakże, latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg mc./dobę i większych wywierał działanie letalne na płód.

Dawka 5 mikrogramów/kg mc. na dobę (w przybliżeniu 100-krotnie większa od dawki leczniczej) wywoływała znaczące działanie toksyczne na zarodek i płód, charakteryzujące się zwiększoną częstością resorpcji późnych i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E339)
Disodu fosforan dwunastowodny
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas fosforowy (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi tiomersal, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropleniem a podaniem produktu leczniczego Akistan.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni

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 butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie należy używać leku Akistan po upływie 28 dni od pierwszego otwarcia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z kroplomierzem (5 ml) z LDPE z zakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym z PP, w tekturowym pudełku.

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

Wielkość 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 specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Vienna
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20362

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO