

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.
Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 0,2 mg chlorku benzalkoniowego oraz 6,34 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór
Roztwór jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.
pH 6,4-7,0

Osmolalność 240-290 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta oraz z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym u dorosłych (w tym osób starszych).

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym i jaskrą wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

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

Produkt leczniczy Latadrop nie powinien być podawany częściej niż raz na dobę, ponieważ stwierdzono, że częstsze stosowanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę.

Dzieci i młodzież

Produkt Latadrop, krople do oczu można stosować u dzieci i młodzieży w takiej samej dawce jak u dorosłych. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane dotyczące grupy wiekowej <1 roku (4 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie do oka

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

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki. Można je nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

Jeśli po odkręceniu narkętki pierścień zabezpieczający ulegnie poluzowaniu, należy go usunąć przed użyciem produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na latanoprost lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Latadrop 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 zmiany w kolorze oka obserwowane były przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach nad latanoprostem początek zmiany koloru był obserwowany w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko podczas drugiego lub trzeciego roku i nigdy po czwartym roku leczenia. Szybkość zmiany pigmentacji tęczówki maleje z czasem i jest stabilna po pięciu latach. Efekt zwiększonej pigmentacji po pięciu latach nie był oceniany. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu nad bezpieczeństwem latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła pigmentacja tęczówki (patrz punkt 4.8). Zmiana koloru tęczówki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego wynosi od 7 do 85%, przy czym występuje najczęściej u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczówki. U pacjentów z jednorodnym niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów o oczach koloru szarego, zielonego lub brązowego zmiany obserwowane były wyjątkowo rzadko.

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki i nie wiąże się ze wzrostem ilości 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. Do chwili obecnej, 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 i leczenie produktem leczniczym Latadrop może być kontynuowane w przypadku

wystąpienia pigmentacji. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli stan kliniczny tego wymaga należy przerwać leczenie produktem leczniczym Latadrop.

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

Latanoprost nie wywiera wpływu lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale brak jest doświadczeń dotyczących ostrych napadów jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego 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 produkt leczniczy Latadrop u tych pacjentów.

Produkt Latadrop 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.

Donoszono o występowaniu obrzęku płamki (patrz także punkt 4.8) głównie u pacjentów z afakcją, pseudofakcją z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki (tj. retinopatia cukrzycowa i niedrożność żył siatkówki). Krople Latadrop powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z afakcją, pseudofakcją i przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki.

Produkt leczniczy Latadrop powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki i (lub) zapalenia błony naczyniowej aż do czasu uzyskania wystarczających danych.

Obecnie doświadczenia w zakresie stosowania produktu leczniczego Latadrop u pacjentów z astmą są ograniczone, ale w niektórych przypadkach po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o nasileniu astmy i (lub) duszności. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z astmą aż do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoczołowej, 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 była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i drobnych włosków na powiekach w leczonym oku i otaczających obszarach; zmiany te obejmują zwiększenie długości, grubości, pigmentacji, ilości rzęs lub włosów i nieprawidłowy kierunek wyrastania rzęs. Zmiany dotyczące rzęs są odwracalne po przerwaniu leczenia.

Ten produkt leczniczy zawiera fosforany i chlorek benzalkoniowy

Jeśli u pacjenta występuje poważne uszkodzenie rogówki, fosforany mogą w bardzo rzadkich przypadkach powodować zwapnienie rogówki (patrz punkt 4.8).

Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przez zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem (patrz punkt 4.2).

Dostępne są doniesienia o wywołaniu przez chlorek benzalkoniowy podrażnienia oczu, objawu zespołu suchego oka i możliwym wpływie na film łzowy i powierzchnię rogówki. Produkt leczniczy

Latadrop należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki. Pacjenci leczeni długotrwale powinni być monitorowani.

Ograniczone dostępne dane nie wykazują różnicy w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi, jednakże oczy u dzieci wykazują silniejszą reakcję na dany bodziec niż oko dorosłego. Podrażnienie może mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych u dzieci.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w grupie wiekowej <1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży) nie są dostępne.

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat, u których głównie rozwija się pierwotna jaskra wrodzona (PCG, *ang. primary congenital glaucoma*), w pierwszej kolejności stosuje się leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomię/goniotomię).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa długotrwałego stosowania tego produktu leczniczego u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi lekami.

Istnieją doniesienia o paradoksalnym wzroście ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn lub analogów czy pochodnych prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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

Latanoprost w postaci kropli do oczu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropieniu może wystąpić przemijające zaburzenie ostrości widzenia. Do czasu ustąpienia objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W otwartym pięcioletnim badaniu nad

bezpieczeństwem stosowania latanoprostu zmiana pigmentacji tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oka są generalnie przejściowe i występują po podaniu dawki produktu leczniczego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane wg częstości występowania w następujący sposób: 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 (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; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (pieczenie, świąd, kłucie i uczucie obcego ciała w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i drobnych włosów na powiekach (wzrost długości, grubości, pigmentacji i liczby rzęs)
Często	punkcikowate zapalenie rogówki, w większości przypadków bezobjawowe; zapalenie powiek; ból oka; światłowstręt, zapalenie spojówek*
Niezbyt często	obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki*; nieostre widzenie; obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki*, zapalenie błony naczyniowej oka*
Rzadko	zapalenie tęczówki*, obrzęk rogówki*, erozja rogówki, obrzęk okołoooczodołowy, zmiany kierunku wyrastania rzęs*, dwurzędność rzęs, torbiel tęczówki*§, miejscowe reakcje skórne powiek, ciemnienie skóry powiek, pseudopemfigoid spojówki oka*§
Bardzo rzadko	zmiany okolicy okołoooczodołowej i powiek prowadzące do pogłębienia bruzdy powieki
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	dławica piersiowa, 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	świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	ból mięśni*; ból stawów*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo rzadko	ból w klatce piersiowej*

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu

§ Częstość działań niepożądanych oszacowanych zgodnie z „Zasadą 3”

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Brak informacji.

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni) obejmujących 93 dzieci i młodzieży (25 i 68) stwierdzono podobny profil bezpieczeństwa stosowania do profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u dorosłych i nie stwierdzono nowych działań niepożądanych. Krótkoterminowe profile bezpieczeństwa w różnych podgrupach pediatrycznych również były podobne (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych obejmowały zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz gorączkę.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia leku Latadrop, mogą być przydatne następujące informacje: jedna buteleczka zawiera 125 μg latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małąp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nie miał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Dożylny podanie latanoprostu u małąp było związane 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 Latadrop stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

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 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągana jest po 8 do 12 godzinach. Obniżone ciśnienie śródgałkowe utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania wykazały skuteczność stosowania latanoprostu w monoterapii. Przeprowadzono również badania kliniczne w zakresie stosowania leczenia skojarzonego.

Są to między innymi badania wykazujące skuteczność latanoprostu w połączeniu z agonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). 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 produkcję cieczy wodnistej. Nie wywiera on także wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach prowadzonych na małpach latanoprost stosowany w dawce leczniczej nie wywierał znaczącego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jakkolwiek, podczas stosowania miejscowego może dojść do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia nadtwardówki. Przewlekłe podawanie latanoprostu do oczu małp, które przeszły pozatorebkowe usunięcie soczewki, nie miało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki oceniane angiografią fluoresceinową. Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Nie stwierdzono, aby latanoprost stosowany w dawkach klinicznych miał znaczący wpływ farmakologiczny na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku ≤ 18 lat wykazano w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z rozpoznanym nadciśnieniem ocznym i jaskrą wieku dziecięcego. Noworodki włączone 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 0,25% w przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 lat) 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, 3 do <12 lat i 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 do <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 i (lub) jaskrą noworodków (PCG) było podobne w grupach leczonych latanoprestem i tymololem. W podgrupie bez pierwotnej jaskry wrodzonej (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 i (lub) 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 (mmHg) w 12. tygodniu leczenia z podziałem na badane grupy i rozpoznanie wyjściowe

	Latanoprost N=53	Tymolol N=54
Średnia wyjściowa (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)
Zmiana w 12. tygodniu w stosunku do średniej wartości wyjściowych	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)

†(SE)				
Poziom istotności (<i>p</i>) w porównaniu z tymololem	0,2056			
	PCG N=28	Inne niż PCG N=25	PCG N=26	Inne niż PCG N=28
Średnia wyjściowa (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana w 12. tygodniu w stosunku do średniej wartości wyjściowych †(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Poziom istotności (<i>p</i>) w porównaniu z tymololem	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy.

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

PCG – jaskra pierwotna wrodzona

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

W gałce ocznej kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm odbywa się głównie w wątrobie. U człowieka okres półtrwania w osoczu wynosi 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 wcale aktywne biologicznie i są wydalane głównie w moczu.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte badanie farmakokinetyki dotyczące stężenia kwasu latanoprostowego w osoczu z udziałem 22 dorosłych i 25 dzieci i młodzieży (od urodzenia do <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. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy była około 2-krotnie wyższa w grupie wiekowej od 3 do <12 lat i 6-krotnie wyższa w grupie wiekowej <3 lat w porównaniu z dorosłymi, ale utrzymany był szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.9). Mediana czasu do osiągnięcia stężenia szczytowego w osoczu wyniosła 5 minut po podaniu leku we wszystkich grupach wiekowych. Mediana okresu półtrwania w osoczu w fazie eliminacji była krótka (<20 minut), podobna dla dzieci, młodzieży i dorosłych i nie prowadziła do kumulacji kwasu latanoprostowego w krążeniu ogólnoustrojowym w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność latanoprostu wobec oka, jak też toksyczność ogólnoustrojowa, badane były na kilku gatunkach zwierząt. Generalnie latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką kliniczną stosowaną do oka, a dawką toksyczną układowo jest co najmniej

1000-krotny. Wykazano, że wysokie dawki latanoprostu, około 100-razy większe od dawki leczniczej na kg masy ciała, podawane nieznieczulonym małpom powodowały zwiększenie częstości oddechu, które najprawdopodobniej odzwierciedlało krótkotrwały skurcz oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby latanoprost miał właściwości uczulające.

W badaniach przeprowadzonych na królikach i małpach nie stwierdzono działania toksycznego na oko przy dawkach sięgających 100 µg/oko/dobę (dawka kliniczna wynosi około 1,5 µg/oko/dobę). Wykazano jednak, że latanoprost powoduje nasilenie pigmentacji tęczówek u małp.

Wydaje się, że mechanizm nasilenia pigmentacji polega na stymulacji produkcji melaniny w melanocytach tęczówki bez widocznych zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach przewlekłej toksyczności wobec oka wykazano, że latanoprost w dawce 6 µg/oko/dobę powoduje zwiększenie szpary powiekowej. Działanie to jest odwracalne i występuje przy dawkach wyższych od dawki klinicznej. Nie zaobserwowano tego działania u ludzi.

Latanoprost dał wynik negatywny w testach mutacji powrotnej u baterii, mutacji genowej na komórkach chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Zaobserwowano aberracje chromosomowe w ludzkich limfocytach w warunkach *in vitro*. Podobne działanie zaobserwowano dla prostaglandyny F_{2α}, która naturalnie występuje w organizmie człowieka, co wskazuje, że jest to efekt klasy.

Dodatkowe badania mutagenności w warunkach *in vitro* i *in vivo* obejmujące nieplanowaną syntezę DNA u szczurów dały wynik negatywny, co wskazuje, że latanoprost nie ma właściwości mutagennych. Badania karcynogenności u myszy i szczurów dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost miał jakikolwiek wpływ na płodność samców i samic. W badaniach embriotoksyczności u szczurów nie zaobserwowano żadnego działania embriotoksycznego latanoprostu przy dawkach dożylnych 5, 50 i 250 µg/kg/dobę. Jednakże latanoprost wykazywał działanie letalne na zarodek u królików przy dawkach 5 µg/kg/dobę i wyższych.

Dawka 5 µg/kg/dobę (około 100 razy wyższa od dawki klinicznej) miała znaczące działanie toksyczne na embrion i płód charakteryzujące się zwiększoną częstością późnej resorpcji zarodka i poronień oraz zmniejszoną masą płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenego latanoprostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- benzalkoniowy chlorek
- sodu diwodorofosforan jednowodny
- disodu fosforan bezwodny
- sodu chlorek
- woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 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.

Cztery tygodnie po pierwszym otwarciu butelki produkt należy wyrzucić, nawet jeżeli nie zostanie całkowicie zużyty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka LPDE z kroplomierzem z LDPE oraz zakrętką z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

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

Wielkości opakowań: 1 butelka x 2,5 ml, 3 butelki x 2,5 ml i 6 butelek x 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17262

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpień 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudzień 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.10.2021