CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozaprost, 0,05 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 ml roztworu kropli do oczu zawiera 0,005 g 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.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rozaprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe. Wskazaniem do jego stosowania jest jaskra otwartego kąta oraz nadciśnienie wewnątrzgałkowe.

Wskazaniem do stosowania produktu u dzieci i młodzieży jest zwiększone ciśnienie śródgałkowe oraz jaskra wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku)
Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Najlepsze działanie uzyskuje się podając produkt Rozaprost wieczorem.

Nie należy podawać produktu Rozaprost 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 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. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy wyjąć soczewki kontaktowe. Soczewki mogą być założone po upływie 15 minut.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy je podać z zachowaniem co najmniej pięciominutowego odstępu.

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Rozaprost, krople do oczu, roztwór może być podawany dzieciom i młodzieży według tego samego schematu dawkowania co u osób dorosłych.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Rozaprost u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Rozaprost 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.

Taką zmianę barwy oka obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach dotyczących latanoprostu początek zmian miał miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w drugim lub trzecim roku, ale nigdy po upływie czterech lat leczenia. Zmiana pigmentacji tęczówki zmniejsza się z czasem i stabilizuje się w okresie 5 lat. Zwiększenie pigmentacji nie było oceniane przez okres dłuższy niż 5 lat. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, zmiana zabarwienia tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (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 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. 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 latanoprostem.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania produktu Rozaprost w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. Rozaprost nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu podczas ostrych napadów jaskry z zamkniętym kątem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas podawania produktu w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych.

Dane z badań dotyczących stosowania produktu Rozaprost w okresie okołooperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Rozaprost u tych pacjentów.
Produkt leczniczy Rozaprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym

opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki w szczególności związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, pacjentów z pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów ze znanym ryzykiem torbielowatej postaci obrzęku plamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żyły siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Rozaprost u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki, patrz także punkt 4.8.
Rozaprost powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki/zapalenia błony naczyniowej oka.
Istnieją ograniczone doświadczenia w zakresie stosowania produktu Rozaprost u pacjentów z astmą oskrzelową, chociaż zgłaszano występowanie przypadków zaostrzenia objawów astmy i (lub) duszności po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołooczodołowej, 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 produktem Rozaprost.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów mieszkowych powieki leczonego oka i jego okolicy, a zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują po zakończeniu terapii.

Produkt Rozaprost zawiera chlorek benzalkoniowy jako środek konserwujący. Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Chlorek benzalkoniowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci.

Dzieci i młodzież

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

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

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania leku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych odnośnie interakcji z innymi lekami.

W trakcie jednoczesnego podania do oka dwóch analogów prostaglandyn raportowano paradoksalne przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie 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
Bezpieczeństwo stosowania produktu Rozaprost w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalny szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego produktu Rozaprost nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią
Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego. Dlatego też produktu Rozaprost nie należy stosować 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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Rozaprost wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowano działania niepożądane związane z narządem wzroku. W otwartym, 5 letnim badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła zmiana pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane związane z narządem wzroku były najczęściej przemijające oraz występowały w trakcie podania.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: bardzo często (≥1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	***Częstość***	***Działania niepożądane***
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	*Rzadko:*	opryszczkowe zapalenie rogówki*§
Zaburzenia układu nerwowego	*Niezbyt często:*	bóle głowy*, zawroty głowy*
Zaburzenia oka	*Bardzo często:*	zwiększenie pigmentacji tęczówki; przekrwienie spojówek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, podrażnienie oka (pieczenie z uczuciem obecności piasku pod powiekami, świąd, kłucie i uczucie obecności ciała obcego); zmiany w wyglądzie rzęs (wydłużenie, pogrubienie, zwiększona pigmentacja i ilość) (objawy te obserwowano przede wszystkim u Japończyków)

	Często:	Punkcikowate zapalenie rogówki, w większości bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oczu, światłowstręt; zapalenie spojówek*
	Niezbyt często:	obrzęk powiek: suchość oka; zapalenie rogówki* ; zaburzenia widzenia; obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki* ; zapalenie błony naczyniowej oka*
	Rzadko:	zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*; erozja rogówki; obrzęk okołooczodołowy; ciemnienie skóry powiek, zmiany kierunku wyrastania rzęs, dwurzędowość rzęs; torbiel tęczówki*§, miejscowe reakcje skórne powiek; pęcherzyca rzekoma*§
	Bardzo rzadko:	zmiany w okolicy okołooczodołowej i zmiany powiek, prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej
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 żołądka i jelit	*Niezbyt często:*	nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	*Niezbyt często:*	wysypka skórna
	Rzadko:	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	*Niezbyt często:*	bóle mięśniowe*, bóle stawowe*
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”

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Opis wybranych działań niepożądanych
Brak informacji.

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.: + 48 22 49-21-301
fax: +48 22 49-21-309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu Rozaprost, mogą być przydatne następujące informacje: Jedna buteleczka zawiera 125 µg latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew w dawce 3 µg/kg mc. u zdrowych ochotników powodował 200-krotnie większe stężenie w osoczu niż podczas leczenia klinicznego, ale nie wywoływał żadnych objawów. Natomiast dawka 5,5-10 µg /kg mc.wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 µg/kg mc. nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp 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 Rozaprost stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice, analogi prostaglandyny, kod ATC: S01EE01.

Substancja czynna produktu Rozaprost, latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2α, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe 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).

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 anhydrazy węglanowej (acetazolamid) oraz przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilokarpina).

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 spojówki lub nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwała terapia latanoprostem u małp 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.

Stosując latanoprost w dawkach leczniczych, nie zaobserwowano, by wywierał on jakikolwiek wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub układ oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży (w wieku 18 lat i poniżej) 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% dla pacjentów poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym.
Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprostem i tymololem było zbliżone. Średnie obniżenie ciśnienia śródgałkowego w 12 tygodniu leczenia było zbliżone w grupach leczonych latanoprostem 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 latanoprostem. 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 latanoprostem 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 (patrz tabela). 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**	
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12 tygodniu leczenia[†](SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
poziom istotności (*p*) vs. tymolol	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**
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 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*) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.
[†]Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Ester dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie leku 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 tylnej oka.

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w obrębie oka. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania produktu 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 (o ile w ogóle) aktywne biologicznie i są wydalane głównie z moczem.

Dzieci i młodzież
W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetykę, mierzono stężenie kwasu latanoprostowego w osoczu u 22 pacjentów dorosłych oraz u 25 dzieci i młodzieży (od urodzenia 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 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 poniżej 3 lat, w porównaniu z dorosłymi, zachowując jednakże szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych 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) oraz podobny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych, dzięki czemu nie dochodziło do gromadzenia się kwasu latanoprostowego w układzie krążenia w stanie stacjonarnym terapii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania latanoprostu, zarówno ogólnoustrojowe jak i miejscowe, było badane na wielu gatunkach zwierząt. Latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego współczynnik bezpieczeństwa, czyli różnica między dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/kg masy ciała, podawane nie znieczulonym małpom dożylnie 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, patrz także punkt 4.4.

W badaniach nad przewlekłą toksycznością stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 µg/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 odwracania mutacji u bakterii, w teście mutacji genowej chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro.* Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F2α, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro/in vivo* dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych produktu. Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym 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 µg/kg mc/dobę nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 µg/kg mc/dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.
Dawka 5 µg/kg mc/dobę (ok. 100-krotnie większa od dawki leczniczej) wywierała znaczące działanie toksyczne na embrion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek (0,2 mg/ml)
Disodu fosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorotlenek
Kwas solny 0,1N
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania produktu leczniczego Rozaprost z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącanie osadu.
W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania produktu Rozaprost z produktami zawierającymi tiomersal należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropieniem.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 4 tygodnie w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2 - 8°C (w lodówce). Chronić od światła.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania określono w punkcie 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.
Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu, co odpowiada około 80 kroplom.

Wielkość opakowania: 1 x 2,5 ml, 3 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

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

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

17660

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2010.12.29
Data przedłużenia pozwolenia: 2015.08.18

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO