

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanoprost Genetic, 50 mikrogramów/mL, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu kropli do oczu zawiera 50 mg latanoprostu.

Pojemnik jednodawkowy zawierający 0,2 mL roztworu kropli do oczu zawiera 10 mikrogramów latanoprostu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 mL zawiera 7,0 mg kwasu borowego, co odpowiada 0,21 mg kwasu borowego na kroplę.

1 mL zawiera 0,02 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

Osmolalność: 250 - 308 mOsmol/kg

pH roztworu: 5,5 - 6,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania oraz nadciśnieniem ocznym **u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku)**.

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów pediatrycznych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz jaskrą wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku)

Zalecane leczenie to jedna kropla do chorego oka (chorych oczu) raz na dobę. Optymalne działanie uzyskuje się, jeśli Latanoprost Genetic jest podawany wieczorem.

Nie należy stosować Latanoprost Genetic częściej niż raz na dobę, ponieważ wykazano, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Jeśli pominięto jedną dawkę, należy kontynuować leczenie, przyjmując następną dawkę o zwykłej porze.

Krople do oczu Latanoprost Genetic mogą być stosowane u pacjentów pediatrycznych według tego samego schematu dawkowania co u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie do oka.

Podobnie jak w przypadku każdych kropli do oczu, w celu zmniejszenia możliwego wchłaniania ogólnoustrojowego zaleca się uciśnięcie woreczka łzowego przy przyśrodkowym kącie oka (punktowy ucisk) przez jedną minutę. Należy to wykonać bezpośrednio po zakropleniu każdej kropli.

Przed zakropleniem kropli do oczu należy wyjąć soczewki kontaktowe; można je ponownie założyć po 15 minutach.

Jeśli stosuje się więcej niż jeden miejscowy produkt leczniczy do oczu, należy je podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

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

Zmiany pigmentacji tęczówki

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego barwnika w tęczówce. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy poinformować o możliwości trwałej zmiany koloru oka. Leczenie jednostronne może prowadzić do trwałej heterochromii.

Zmianę koloru oka obserwowano głównie u pacjentów z tęczówkami o mieszanym zabarwieniu, tj. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W przebiegu badań z zastosowaniem 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.

W długoterminowym obserwacyjnym badaniu pediatrycznym, oceniającym zmiany hiperpigmentacyjne w oku u pacjentów z jaskrą wieku dziecięcego, ściemnienie barwy tęczówki oraz zlokalizowaną pigmentację tęczówki obserwowano w nieco większym stopniu u pacjentów eksponowanych na latanoprost w porównaniu z grupą nieeksponowaną (patrz punkt 5.1).

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.

Jaskra

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem, u pacjentów z pseudofakią, oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brak obserwacji klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. Latanoprost nie ma lub ma niewielki wpływ na żrenicę, 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 latanoprostu w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując latanoprost u tych pacjentów.

Opryszczkowe zapalenie rogówki

Produkt leczniczy Latanoprost Genetic 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.

Obrzęk plamki

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, pacjentów z pseudofakią z przerwana 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 latanoprostu u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej okao oraz u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki, patrz także punkt 4.8.

Latanoprost Genetic 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 latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową, chociaż zgłaszano wystąpienie 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.

Nie badano działania produktu Latanoprost Genetic u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Wpływ na powieki i rzęsy

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, 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 latanoprostem.

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 latanoprostem.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera kwas borowy i polisorbaty. Każdy mL zawiera 7,0 mg kwasu borowego, co odpowiada 0,21 mg kwasu borowego na kroplę.

Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Dzieci i młodzież

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych dotyczących 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

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród przy dawkach toksycznych ogólnoustrojowo (patrz punkt 5.3). W ramach ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Latanoprost Genetic w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy latanoprost lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią lub też czy przerwać/odstawić leczenie produktem Latanoprost Genetic, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla matki.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wpływał na płodność u samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Latanoprost Genetic wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak w przypadku innych preparatów do oczu, zakropienie kropli do oczu może powodować przemijające niewyraźne widzenie. Do czasu ustąpienia tych objawów pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. Działania niepożądane ze strony oczu inne niż pigmentacja tęczówki są zazwyczaj przemijające i występują podczas podawania dawki.

Latanoprost Genetic może powodować niewielkie podrażnienie oka w ciągu pierwszych dwóch do trzech dni leczenia. U około 10% pacjentów długotrwale leczonych wystąpiło łagodne przekrwienie spojówek, a u około 1% pacjentów umiarkowane przekrwienie.

Doniesienia o obrzęku plamki dotyczyły głównie pacjentów z afakią, pacjentów z pseudoafakią i przerwana tylną torebką soczewki lub soczewką w komorze przedniej bądź pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka torbielowatego obrzęku plamki, patrz także punkt 4.4.

Produkty okulistyczne zawierające latanoprost powodowały zmiany barwy tęczówki (zwiększenie ilości brązowego barwnika w tęczówce), głównie u osób z tęczówkami o mieszanej barwie. W otwartym 5-letnim badaniu bezpieczeństwa latanoprostu u 33% pacjentów rozwinęła się pigmentacja tęczówki, patrz także punkt 4.4.

Zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia tęczówki/zapalenia błony naczyniowej oka. U większości pacjentów w tych przypadkach występowały jednocześnie czynniki predysponujące do rozwoju zapalenia tęczówki/zapalenia błony naczyniowej oka.

Zgłaszano astmę, nasilenie astmy, ostre napady astmy oraz duszność. Doświadczenie u pacjentów z astmą jest ograniczone, jednak w niewielkich badaniach z udziałem pacjentów z umiarkowanie ciężką astmą leczonych steroidami nie wykazano, aby latanoprost wpływał na czynność płuc, zaś u pacjentów z astmą nieleczonych steroidami nie wykazano wpływu na czynność płuc, reaktywność dróg oddechowych i wrażliwość na receptory beta2.

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania następująco:

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 ($< 1/10\,000$)

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

Klasyfikacja układów i narządów	Konwencja dotycząca częstości	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Rzadkie:</i>	Opryszczkowe zapalenie rogówki*§
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt częste:</i>	Ból głowy*, zawroty głowy*
Zaburzenia oka	<i>Bardzo częste:</i>	Przebarwienie tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek, podrażnienie oka (pieczenie,

		uczucie piasku pod powiekami, swędzenie, klucie oraz uczucie obecności ciała obcego); zmiany rzęs i meszku na powiece (zwiększenie długości, grubości, pigmentacji i liczby rzęs)
	<i>Często:</i>	Punktowe zapalenie rogówki, najczęściej bez objawów; zapalenie powiek; ból oka; nadwrażliwość na światło; zapalenie spojówek*
	<i>Niezbyt częste:</i>	Obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki*; niewyraźne widzenie; obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*
	<i>Rzadkie:</i>	Zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*; nadżerki rogówki; obrzęk okołoooczodołowy; nieprawidłowy wzrost rzęs*; dwurzędowość rzęs; torbiel tęczówki*§; miejscowa reakcja skórna na powiekach; ściemnienie skóry powiek; pseudopemfigoid spojówki oka*§
	<i>Bardzo rzadko:</i>	Zmiany okołoooczodołowe i powiek prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt częste:</i>	Dławica piersiowa; kołatanie serca*
	<i>Bardzo rzadko:</i>	Niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt częste:</i>	Astma*; duszność*
	<i>Rzadkie:</i>	Nasilenie astmy
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt częste:</i>	Nudności*; wymioty*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt częste:</i>	Wysypka
	<i>Rzadkie:</i>	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt częste:</i>	Ból mięśni*; ból stawów*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt częste:</i>	Ból w klatce piersiowej*

*Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu

§Częstość działania niepożądanego oszacowana z zastosowaniem „zasady 3”

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Brak informacji.

d. Dzieci i młodzież

W dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), z udziałem 93 (25 i 68) pacjentów pediatrycznych, profil bezpieczeństwa był podobny jak u dorosłych i nie zidentyfikowano nowych zdarzeń niepożądanych. Krótkoterminowe profile bezpieczeństwa w różnych podgrupach pediatrycznych były również podobne (patrz punkt 5.1). Zdarzenia niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych to: zapalenie nosogardła i gorączka.

W długoterminowym obserwacyjnym badaniu pediatrycznym z udziałem 115 pacjentów profil bezpieczeństwa był zgodny z opisanym w poprzednich badaniach pediatrycznych i nie zidentyfikowano nowych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 5.1).

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>

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówek nie są znane inne oczne działania niepożądane w przypadku przedawkowania latanoprostu.

Jeśli latanoprost zostanie przypadkowo połknięty, przydatne mogą być następujące informacje:

Ponad 90% jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylna infuzja 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników powodowała średnie stężenia w osoczu 200 razy większe niż podczas leczenia klinicznego i nie wywoływała objawów, natomiast dawka 5,5-10 mikrogramów/kg powodowała nudności, ból brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małp latanoprost podawano w infuzji dożylniej w dawkach do 500 mikrogramów/kg bez istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp wiązało się z przemijającym skurczem oskrzeli. Jednak u pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową nie wywołano skurczu oskrzeli po miejscowym podaniu latanoprostu do oczu w dawce siedmiokrotnie większej niż dawka kliniczna latanoprostu.

W przypadku przedawkowania latanoprostu leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki przeciwwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania

Substancja czynna latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2 α , 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 osiągnięta 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).

Działanie farmakodynamiczne

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 (pilokarpina).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 latanoprestem 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 istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub 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 50 µg/mL 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 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 < jednego 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 (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 śródgąłkowego (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)
Zmiana ciśnienia śródgąłkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12 tygodniu leczenia [†] (SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)
poziom istotności (<i>p</i>) 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 śródgąłkowego (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia śródgąłkowego 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 (<i>p</i>) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

[†]Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

Dwa nieinterwencyjne (NI) długoterminowe porejestacyjne badania bezpieczeństwa (PASS) zaprojektowano w celu opisu częstości występowania zmian hiperpigmentacyjnych oka w łącznym 10-letnim okresie obserwacji poprzez połączenie danych zebranych w 3-letnim okresie badania oraz przedłużonej 7-letniej obserwacji wśród pacjentów pediatrycznych z jaskrą lub podwyższonym IOP. Łącznie 115 pacjentów przeszło z badania macierzystego i stanowiło populację pełnej analizy (FAS). Pacjentów kwalifikujących się do badania (< 18 lat) zaklasyfikowano do 3 grup: 76 pacjentów w grupie latanoprostu (leczonych latanoprestem w sposób ciągły przez ≥ 1 miesiąc); 1 pacjent w grupie analogów prostaglandyn innych niż latanoprost (PGA) (leczony w sposób ciągły PGA innym niż latanoprost przez ≥ 1 miesiąc); oraz 38 pacjentów nieekspozowanych na PGA (nieleczonych w sposób ciągły żadnym PGA przez ≥ 1 miesiąc). Wynik badania wskazał, że zmiany hiperpigmentacyjne oka obserwowano tylko u niewielkiej liczby pacjentów w obu grupach leczenia, przy czym częstość była większa w grupie ekspozowanej na latanoprost niż w grupie nieekspozowanej na PGA. Częstość hiperpigmentacji rzęs wynosiła 4,5% vs 0%, a częstość hiperpigmentacji tęczówki 6,0% vs 3,0% odpowiednio w grupie ekspozowanej na latanoprost i w grupie nieekspozowanej na PGA. Częstości występowania (na 100 pacjento-lat) zmian hiperpigmentacyjnych oka były małe i porównywalne w obu grupach leczenia: wydłużenie rzęs 2,53 wobec 3,35, hiperpigmentacja tęczówki 0,92 wobec 0,42 oraz hiperpigmentacja rzęs 0,69 wobec braku.

Nie uznano, aby jakiekolwiek ciężkie działania niepożądane (SAE) były związane z badanym leczeniem. Większość zgłaszanych działań niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAE) dotyczyła klasy układów i narządów: zaburzenia oka; były one na ogół łagodne i częściej zgłaszane w grupie ekspozowanej na latanoprost niż w grupie nieekspozowanej na PGA. Nie stwierdzono klinicznie istotnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa/odmiennych częstości działań niepożądanych (AE) w porównaniu z dotychczasowym profilem bezpieczeństwa. Ogólnie częstości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa obserwowane w tym badaniu są porównywalne z częstościami AE zgłaszanymi w poprzednich badaniach u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (mc 432,58) jest prolekiem w postaci estru izopropylowego, który sam w sobie jest nieaktywny, lecz po hydrolizie do kwasu latanoprostu staje się biologicznie czynny.

Wchłanianie

Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę, a cały lek, który dostaje się do cieczy wodnistej, ulega hydrolizie podczas przechodzenia przez rogówkę.

Biodostępność kwasowej postaci latanoprostu wynosi około 45% po podaniu miejscowym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u ludzi wynosi $0,16 \pm 0,02$ l/kg, a klirens $0,40 \pm 0,04$ l/godz./kg.

Badania u ludzi wskazują, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej osiągane jest około 2 godziny po podaniu miejscowym. Po podaniu miejscowym u małp latanoprost rozmieszcza się głównie w odcinku przednim oka, spojówkach i powiekach. Jedynie śladowe ilości leku docierają do tylnego odcinka oka.

Metabolizm i eliminacja

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 wydalone 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 50 µg/mL, 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.

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

Polisorbat 80
Kwas borowy
Trometamol
Disodu edetynian
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że po zmieszaniu kropli do oczu zawierających tiomersal z latanoprestem dochodzi do wytrącania osadu. W przypadku stosowania takich produktów leczniczych krople do oczu należy podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu torebki leczniczej: 7 dni
Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego: zużyć natychmiast; pojemnik jednodawkowy należy wyrzucić po użyciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki jednodawkowe z LDPE umieszczone w torebce leczniczej z PET/Aluminium/PE, w tekturowym pudełku.

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 0,2 mL roztworu. Jedna torebka lecznicza zawiera 5 pojemników jednodawkowych.

Wielkości opakowań: 30 lub 90 pojemników jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genetic S.p.A
Via Giuseppe Della Monica 26
84083 Castel San Giorgio (SA)
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO