

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozaprost Mono, 50 mikrogramów/mL, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.

Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 1,5 mikrograma latanoprostu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Roztwór jest przezroczystym, bezbarwnym płynem o pH około 6,7 i osmolalności około 280 mOsm kg⁻¹.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rozaprost Mono jest wskazany do stosowania u dorosłych z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem wewnątrzgałkowym w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jest również wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i z jaskrą wieku dziecięcego w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zalecane u dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku)

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Najlepsze działanie uzyskuje się podając Rozaprost Mono wieczorem.

Nie należy podawać leku Rozaprost Mono 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 Mono, krople do oczu może być podawany dzieciom i młodzieży według tego samego schematu dawkowania co u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania produktu Rozaprost Mono 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).

Sposób podawania

Podanie 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 tęczęwce. 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 tęczęwkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach dotyczących latanoprostu początek zmian następował przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w trakcie drugiego lub trzeciego roku. Zmiany nie pojawiały się po czwartym roku leczenia. Zmiana pigmentacji tęczęwki zmniejsza się z czasem i stabilizuje się w okresie 5 lat. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu poświęconym ocenie bezpieczeństwa stosowania latanoprostu pigmentacja tęczęwki rozwinęła się u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi od 7 do 85%, przy czym występuje najczęściej u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczęwki. U pacjentów z jednorodnym niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów o oczach koloru szarego, zielonego lub brązowego zmiany obserwowane były rzadko.

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

Znamiona i plamki obecne na tęczęwce 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 tęczęwki. Leczenie latanoprestem 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, w jaskrze z otwartym kątem, u pacjentów z pseudofakią oraz w jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. Latanoprost nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, jednak brak jest doświadczeń w stosowaniu go w leczeniu ostrych napadów jaskry zamkniętego kąta. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania latanoprostu 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 Rozaprost Mono u tych pacjentów.

Latanoprost powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i należy unikać jego stosowania w przypadkach czynnego opryszczkowego zapalenia rogówki i u pacjentów z nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, zwłaszcza jeśli wykazywało związek z analogami prostaglandyn.

Donoszono o przypadkach obrzęku plamki (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z afakią, u pacjentów z pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub z soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka torbielowatej postaci obrzęku plamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i zamknięcie naczyń żylnych siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakią, u pacjentów z pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub z soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka torbielowatej postaci obrzęku plamki, patrz także punkt 4.8.

Rozaprost Mono można stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka predysponującymi do zapalenia tęczówki i (lub) zapalenia błony naczyniowej oka.

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia w stosowaniu produktu u pacjentów z astmą oskrzelową, jednak donoszono o przypadkach zaostrzenia tej choroby i (lub) duszności w ramach obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoczodołowej, 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 powodować stopniową zmianę barwy rzęs i włosów mieszkowych leczonego oka i w jego otoczeniu; zmiany te polegają m.in. na zwiększonej długości, grubości, pigmentacji, liczbie rzęs lub włosów oraz nieprawidłowym kierunku wzrostu rzęs. Zmiany rzęs ustępują po przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu u wcześniaków (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 długotrwałego stosowania leku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat 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 większej liczby prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji były prowadzone wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu Rozaprost w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Produkt wywiera potencjalnie niebezpieczny wpływ farmakologiczny na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego nie należy go stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Nie należy stosować produktu Rozaprost Mono u kobiet karmiących piersią lub należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, zakroplenie produktu może spowodować przemijające niewyraźne widzenie. Do chwili ustąpienia tego objawu pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Większość zdarzeń niepożądanych dotyczy oczu. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu poświęconym ocenie bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów doszło do zwiększenia pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oczu mają na ogół charakter przemijający i występują po podaniu dawki leku.

Częstość występowania działań niepożądanych została podzielona na następujące kategorie:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

<i>Klasyfikacja układów i narządów</i>	<i>Częstość</i>	Działania niepożądane
Zakażenia i	<i>Rzadko:</i>	opryszczkowe zapalenie rogówki*§

zarażenia pasożytnicze		
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często:</i>	bóle głowy*, zawroty głowy*
Zaburzenia oka	<i>Bardzo często:</i>	zwiększenie pigmentacji tęczówki; przekrwienie spojówki o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, podrażnienie oka (pieczenie z uczuciem obecności piasku pod powiekami, świąd, klucie i uczucie obecności ciała obcego); zmiany w wyglądzie rzęs (wydłużenie, pogrubienie, zwiększona pigmentacja i liczba) (w znacznej większości objawy te obserwowano u Japończyków)
	<i>Często:</i>	punkcikowate zapalenie rogówki, w większości bezobjawowe ; zapalenie brzegów powiek; ból oczu; światłowstręt; zapalenie spojówek*
	<i>Niezbyt często:</i>	obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki*; niewyraźne widzenie; obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*
	<i>Rzadko:</i>	zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*, erozja rogówki; obrzęk okołoczołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs, dwurzędowość rzęs*, torbiel tęczówki*; miejscowe reakcje skórne powiek; ciemnienie skóry powiek; pęcherzyca rzekoma*§
	<i>Bardzo rzadko:</i>	zmiany w okolicy okołoczołowej i zmiany powiek, prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i>	dusznica bolesna; kołatanie serca*
	<i>Bardzo rzadko:</i>	niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często:</i>	astma*, duszność*
	<i>Rzadko:</i>	zaostrenie astmy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często:</i>	wysypka skórna
	<i>Rzadko:</i>	świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i>	bóle mięśniowe*, bóle stawowe*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często:</i>	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 znacząco zniszczonymi rogówkami zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nie podano żadnych informacji.

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (trwających ≤ 12 tygodni) z udziałem 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży parametry bezpieczeństwa były podobne do stwierdzonych u dorosłych i nie zidentyfikowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych. Profil bezpieczeństwa w krótkim okresie w różnych podgrupach dzieci i młodzieży również był podobny (patrz punkt 5.1). Zdarzeniami

niepożądanymi obserwowanymi częściej u dzieci niż u dorosłych są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła i 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 latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego połknięcia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: jeden pojemnik jednodawkowy o objętości 0,2 mL zawiera 10 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% dawki jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Wlew dożylny 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników powodował 200 krotnie razy większe stężenie w osoczu niż podczas leczenia klinicznego, ale nie wywołał żadnych objawów. Natomiast dawka 5,5–10 mikrogramów/kg mc. spowodowała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i nasilone pocenie. U małp wlew dożylny latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp było związane przemijającym skurczem oskrzeli. Jednak 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 latanoprostu stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania

Substancja czynna latanoprost jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągnąta jest po 8 do 12 godzinach. Obniżone ciśnienie utrzymuje się przynajmniej 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).

Działania 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 skojarzeniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Krótkoterminowe badania (1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu w skojarzeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo kliniczne

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie wywiera znaczącego wpływu na wytwarzanie cieczy wodnistej. Nie wywiera on także wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach prowadzonych na małpach latanoprost, stosowany w dawce leczniczej, nie wywierał wpływu lub wywierał niewielki wpływ na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Podczas stosowania miejscowego może jednak dojść do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia spojówki lub nadtwardówki.

Badania przeprowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwała terapia latanoprestem u małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki nie wywiera wpływu na naczyń 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 krążenia lub układ oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży (w wieku 18 lat i młodszych) wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślepą próbą, porównując latanoprost z tymololem, w grupie 107 pacjentów z nadciśnieniem śródgałkowym oraz jaskrą wieku dziecięcego. W przypadku noworodków wymagano, aby były 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. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego (IOP) po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem początkowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego IOP 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 i od 12 do 18 lat). Dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do < 3 lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprestem. U 4 dzieci, reprezentujących grupę wiekową od 0 do <1 roku życia nie wykazano istotnej skuteczności. Brak danych na temat stosowania u noworodków przedwcześnie urodzonych (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Stopnie zmniejszenia IOP w podgrupie pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną/niemowlęcą (PCG) były podobne w grupie latanoprostu i w grupie tymololu. W podgrupie jaskry innego typu niż PCG (np. jaskry młodzieńczej otwartego kąta, jaskry afakijnej) uzyskano podobne wyniki, jak w podgrupie PCG.

Wpływ na IOP obserwowano po pierwszym tygodniu leczenia (patrz tabela) i utrzymywał się on w trakcie całego 12-tygodniowego okresu badania, tak jak u dorosłych.

Tabela: zmniejszenie IOP (w mmHg) po 12 tygodniach w aktywnie leczonych grupach i rozpoznanie wyjściowe

	Latanoprost	Tymolol
--	-------------	---------

	N=53		N=54	
Wyjściowa średnia (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, średnia [†] (SE)	-7,18, 0,81		-5,72 (0,81)	
Wartość p wobec tymololu	0,2056			
	PCG N=28	Inny typ niż PCG N=25	PCG N=26	Inny typ niż PCG N=28
Wyjściowa średnia (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego, średnia [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Wartość p wobec tymololu	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (masa cząsteczkowa: 432,58) jest nieczynnym estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej jest osiągane po około dwóch godzinach od podania miejscowego. Po podaniu miejscowym u małp latanoprost jest dystrybuowany głównie w komorze przedniej, w spojówkach i w powiekach. Jedynie minimalne ilości docierają do komory tylnej oka.

Biotransformacja

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w obrębie oka. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania produktu w osoczu wynosi u ludzi 17 minut.

Eliminacja

W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że podstawowe metabolity: 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor są tylko nieznacznie (o ile w ogóle) czynne 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 (w wieku 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 i 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 maksymalnego 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 działania alergizującego.

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 pkt 4.4.

W badaniach dotyczących przewlekłej toksyczności 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 zarodek i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania kropli do oczu zawierających tiomersal z latanoprostem dochodzi do powstawania osadu. W przypadku konieczności stosowania takich produktów leczniczych, krople do oczu należy podawać w odstępie co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu saszetki: 7 dni

Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego: zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po pierwszym otwarciu saszetki: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania określono w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik jednodawkowy typu BFS z LDPE o pojemności 0,2 mL.

15 pojemników jednodawkowych, podzielonych na 3 blistry miękkie po 5 pojemników jednodawkowych, w saszetce z folii PET/Aluminium/PE.

Opakowanie zewnętrzne: Tekturowe pudełko

Wielkości opakowań:

30 pojemników jednodawkowych po 0,2 mL

90 pojemników jednodawkowych po 0,2 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

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

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

21703

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014.02.19/

Data przedłużenia pozwolenia: 2019.01.24

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.03.2023