

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanoprost STADA, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.

2,5 ml kropli do oczu w postaci roztworu (zawartość butelki) zawiera 125 mikrogramów latanoprostu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 0,2 mg benzalkoniowego chlorku/ml roztworu kropli do oczu.

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. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i z jaskrą wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie do oka

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

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Optymalne działanie uzyskuje się podając produkt Latanoprost STADA wieczorem.

Nie należy podawać produktu Latanoprost STADA 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.

Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zastosowaniem kropli i włożyć je ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropieniu preparatu.

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży można stosować ten sam schemat dawkowania produktu Latanoprost STADA, jak u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania latanoprostu 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 Latanoprost STADA 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.

Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. Na podstawie badań z latanoprostem wykazano, że początek zmian ma miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadziej w drugim i trzecim roku leczenia i nie jest obserwowany po czterech latach leczenia. Częstość progresji zmian koloru tęczęwki zmniejsza się w czasie i jest stabilna przez 5 lat. Nie oceniono efektu nasilania pigmentacji tęczęwki po okresie 5 lat. W prowadzonych przez pięć lat otwartych badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania latanoprostu efekt nasilania pigmentacji tęczęwki obserwowano 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 wyjątkowo 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 ani 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 latanoprostem może być kontynuowane w przypadku wystąpienia tego objawu. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli stan kliniczny tego wymaga należy przerwać leczenie preparatem latanoprostu.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej z zamkniętym kątem przesączania, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej. Latanoprost nie wpływa

lub wywiera niewielki wpływ na źrenicę, jednakże brak jest doświadczeń dotyczących stosowania preparatu w ostrym ataku jaskry zamkniętego kąta. Dlatego należy zachować ostrożność 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 latanoprost u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania latanoprostu u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nawracającego zapalenia opryszczkowego związanego ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Obserwowano obrzęk płamki (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki (np. pacjenci z retinopatią cukrzycową lub z zamknięciem żyły siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Latanoprost STADA u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki.

Latanoprost powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki/zapalenia błony naczyniowej oka.

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu u pacjentów z astmą jest ograniczone, jednakże na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu do sprzedaży, stwierdzono w niektórych przypadkach nasilenie astmy i (lub) duszność. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów 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 powodować zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mieszkowych na powiece leczonego oka i w jego okolicy; zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości rzęs lub włosów mieszkowych oraz zmiany kierunku wyrastania rzęs. Zmiany w wyglądzie rzęs są odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

Ten produkt leczniczy zawiera chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oczu. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Przed zastosowaniem produktu należy usunąć soczewki kontaktowe i odczekać co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem (patrz punkt 4.2). Stwierdzono, że chlorek benzalkoniowy może powodować odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy powoduje punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię i może powodować podrażnienie oka. Zaleca się ścisłą obserwację podczas częstego lub długotrwałego stosowania latanoprostu u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki.

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 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.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Zgłaszano występowanie paradoksalnego zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej 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 tego produktu leczniczego w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalny farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego nie należy stosować produktu Latanoprost STADA w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Dlatego nie należy stosować produktu Latanoprost STADA u kobiet karmiących piersią lub należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak w przypadku innych produktów okulistycznych, podanie kropli do oka może powodować przemijające zamazane widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi były działania związane z narządem wzroku. W trakcie trwających 5 lat, otwartych badań klinicznych, u 33% pacjentów obserwowano efekt nasilania pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oczu są zazwyczaj przejściowe i występują po podaniu dawki produktu leczniczego.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z następującą częstością występowania: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (nie można ocenić częstości na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Nieznane:	Opryszczkowe zapalenie rogówki.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Bardzo rzadko:	Nasilenie duszniczy bolesnej u pacjentów z chorobą istniejącą wcześniej.
<i>Zaburzenia oka</i>	
Bardzo często:	Zwiększenie pigmentacji tęczówki, łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek, podrażnienie oka (pieczenie, świąd, kłucie, uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mieszkowych na powiece (wydłużenie, pogrubienie,

	ciemnienie i zwiększenie ilości) (obserwowane w większości przypadków w populacji japońskiej).
Często:	Przemijające punktowe ubytki nabłonka, w większości nie dające objawów, zapalenie brzegów powiek, ból oka, światłowstręt.
Niezbyt często:	Obrzęk powiek, suchość oka, zapalenie rogówki, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek.
Rzadko:	Zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka (obserwowane w większości przypadków u pacjentów predysponowanych), obrzęk plamki, objawowy obrzęk i ubytki rogówki, obrzęk okołocodołowy, zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować drażnienie oka, pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych (distichiasis).
Bardzo rzadko	Zmiany okołocodołowe i w powiece, powodujące pogłębienie bruzdy powiekowej
Częstość nieznaną	Torbiel tęczówki
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Rzadko:	Astma, zaostrzenie astmy, duszność.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Wysypka skórna.
Rzadko:	Miejscowe reakcje skórne na powiekach, ciemnienie skóry powiek.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo rzadko:	Ból w klatce piersiowej.
<i>Po wprowadzeniu produktu do sprzedaży odnotowano następujące dodatkowe spontaniczne doniesienia:</i>	
Częstość nieznaną:	<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i> ból głowy, zawroty głowy. <i>Zaburzenia serca:</i> kołatanie serca. <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej:</i> ból mięśni, ból stawów. <i>Zaburzenia oka:</i> torbiel tęczówki.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia zwapnienia rogówki w powiązaniu ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany u niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki.

Dzieci i młodzież:

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych u 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży leczonych latanoprostem, 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
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.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 spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: Jedna buteleczka zawiera 125 µg latanoprostu. Ponad 90% produktu jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 µg/kg m.c. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 µg/kg nie wywierał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp było związane z 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 latanoprostu stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwięzające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01 EE01

Substancja czynna, latanoprost, jest analogiem prostaglandyny F_{2α}, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia śródgałkowego występuje po około 3–4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągana jest po 8–12 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 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.

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.

Nie wykazano, aby latanoprost podawany w dawkach klinicznych powodował jakiegokolwiek znaczące działanie farmakologiczne na układ sercowo-naczyniowy lub układ oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślełą 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 roku życia) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupach leczonych 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. 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 (1,73)	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.c.z. 432,58) jest nieaktywnym estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę i cały lek, który przedostanie się do cieczy wodnistej jest hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej jest osiągnięte 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.

Latanoprost praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w surowicy 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 w moczu.

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 0 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. Na ogół, 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 µg/oko/dobę). Jednak u małp zaobserwowano wpływ latanoprostu na zwiększenie pigmentacji łązki.

Wydaje się, że zwiększenie pigmentacji jest skutkiem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach zrębu łązki. Nie obserwowano natomiast zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru łązki 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 mutacji powrotnych na bakteriach, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojądrowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro*. Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F_{2a}, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanową syntezą DNA *in vitro/in vivo* dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych latanoprostu. Badania rakotwórczości u myszy i szczurów także dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na płodność samców lub samic. Badania u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 µg/kg mc./dobę nie wykazały embriotoksyczności preparatu. 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 embriion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów. Nie stwierdzono działania teratogenego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu wodorofosforan bezwodny
Sodu chlorek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

Po pierwszym otwarciu butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C i zniszczyć po 4 tygodniach od otwarcia butelki, nawet jeśli produkt nie został całkowicie zużyty.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Szczegółowe informacje – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z systemem zabezpieczającym przed otwarciem.

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, 6 x 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18283

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03-06-2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.04.2016