

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanoprost Horus Pharma, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór w pojemnikach jednodawkowych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pojemnik jednodawkowy zawiera 0,2 ml roztworu.
Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.
Każda kropla zawiera 1,5 mikrogramów latanoprostu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sodu diwodorofosforan jednowodny 4,6 mg/ml.

Disodu fosforan bezwodny 4,74 mg/ml.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym
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

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

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dzieci i młodzieży z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym i jaskrą dziecięcą i młodzieńczą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się podawanie jednej kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Najlepszy efekt osiągnąć jest przy stosowaniu produktu Latanoprost Horus Pharma wieczorem.

Nie należy podawać produktu Latanoprost Horus Pharma częściej niż raz na dobę, ponieważ udowodniono, że częstsze stosowanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

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

Dzieci i młodzież

Produkt Latanoprost Horus Pharma krople do oczu może być stosowany u dzieci i młodzieży według takiego samego schematu dawkowania jak u dorosłych. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie do oka.

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu zmniejszenia możliwego wchłaniania ogólnoustrojowego zaleca się uciskanie woreczka łzowego w kącie przyśrodkowym oka (zamknięcie dróg łzowych) przez jedną minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Soczewki kontaktowe powinny być usunięte przed wkropleniem leku i mogą być ponownie założone po 15 minutach.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe okulistyczne produkty lecznicze, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

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.

Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, np. 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 tęczęwki 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 tęczęwki wystąpiła 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 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 przesączenia 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 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.

Latanoprost 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 płamki (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 płamki (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 oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki.

Produkt leczniczy Latanoprost Horus Phama 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 produktem Latanoprost Horus Pharma do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

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 leczenia 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.

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. PCG *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 dotyczących interakcji z innymi lekami.

Odnotowano przypadki wystąpienia paradoksalnego zwiększenia ciśnienia śródgałkowego podczas równoczesnego stosowania do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, jak również analogów prostaglandyn czy pochodnych prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu Latanoprost Horus Pharma w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalny szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego produktu Latanoprost Horus Pharma nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego. Dlatego też produktu Latanoprost Horus Pharma 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 obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Latanoprost Horus Pharma wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych produktów do oczu, po zakropieniu kropli do oczu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowano reakcje 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 reakcje niepożądane związane z narządem wzroku były najczęściej przemijające oraz występowały w trakcie podania.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane sklasyfikowane są na podstawie częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

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>Rzadko</i>	opryszczkowe zapalenie rogówki
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często</i>	ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia oka	<i>Bardzo często</i>	zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówki, podrażnienie oka (uczucie pieczenia, piasku w oku, swędzenia, klucia i obecności ciała obcego w oku); zmiany dotyczące rzęs i włosów mekowskich (zwiększona długość, grubość, pigmentacja i liczba rzęs) (przeważająca większość przypadków dotyczy populacji Japończyków).
	<i>Często</i>	przemijające punktowe nadżerki nabłonka, w większości przypadków bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka, światłowstręt, zapalenie spojówek.
	<i>Niezbyt często</i>	obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki; nieostre widzenie, obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie błony naczyniowej oka.
	<i>Rzadko</i>	zapalenie tęczówki, obrzęk i nadżerki rogówki; obrzęk wokół oczodołu; zmiany kierunku wyrastania rzęs, niekiedy powodujące podrażnienie oka; dodatkowy rząd włosów przy ujściu gruczołów Meiboma (distichiasis – dwurzędność rzęs), torbiel tęczówki, miejscowy odczyn skórny na powiekach, ciemnienie skóry powiek, pseudopemfigoid spojówki oka.
	<i>Bardzo rzadko</i>	zmiany wokół oczu i powieki, powodujące pogłębienie się bruzdy powieki
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i>	dławica piersiowa, 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>	zaostrzenie astmy oskrzelowej
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często</i>	nudności, wymioty
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 mięśni, bóle stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często</i>	ból w klatce piersiowej

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Brak informacji.

d. 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

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Oprócz objawów podrażnienia oka oraz przekrwienia spojówek nie są znane inne działania niepożądane dotyczące oczu występujące po przedawkowaniu latanoprostu.

Jeśli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: Jeden pojemnik jednodawkowy zawiera 10 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników przy średnim stężeniu w osoczu 200 razy większym niż podczas leczenia klinicznego nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małąp, dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małąp 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 przeciwwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny
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 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).

Działania farmakodynamiczne

Badania podstawowe 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).

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 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 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 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 < 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 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 w badanych grupach 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 (PCG) n=28	Jaskra innego typu niż PCG n=25	Jaskra pierwotna wrodzona (PCG) n=26	Jaskra innego typu niż PCG 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.c.z. 432,58) jest nieaktywnym estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Wchłanianie

Latanoprost dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią do cieczy wodnistej.

Dystrybucja

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.

Metabolizm

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) aktywne biologicznie i są wydalane głównie z moczem.

Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetkę, 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność latanoprostu, zarówno ogólnoustrojowa jak i miejscowa, była badana na kilku gatunkach zwierząt. Ogólnie, latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego margines bezpieczeństwa 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 latanoprostu.

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 latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście mutacji powrotnych u bakterii, w teście mutacji genowych chłoniaka mysiego oraz w testach mikrojąderkowych u myszy.

Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro*. Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F_{2α}, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro/in vivo* u szczurów 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 embriion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenne 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 latanoprostu z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącenie osadu. Jeśli stosowane są takie produkty lecznicze, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między podawaniem leków.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 3 lata
Okres trwałości po otwarciu saszetki: 7 dni
Po otwarciu opakowania bezpośredniego : zużyć natychmiast; pojemnik jednodawkowy wyrzucić po użyciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Po otwarciu saszetki: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowań

Pojemniki jednodawkowe (0,2 ml) z LDPE, lekko nieprzezroczyste i uszczelnione termicznie. Saszetka z PET/Aluminium/PE zawiera 5 pojemników jednodawkowych. Saszetka znajduje się w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

15, 30, 45, 60, 90, 120 pojemników jednodawkowych po 0,2 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HORUS PHARMA

22, Allée Camille Muffat

INEDI 5

06200 Nice

Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia: 27643

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 luty 2023

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 maj 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2023