

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanoprost Genoptim,
50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 ml roztworu kropli do oczu zawiera 5 miligramów latanoprostu.
1 kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Chlorek benzalkonium 0,02% w/v jest dodany jako środek konserwujący i fosforany.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór
Roztwór ma postać przezroczystej bezbarwnej cieczy.
pH roztworu wynosi od 6,2 do 7,1.
Osmolalność roztworu wynosi od 240 do 325 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem ocznym u dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe (w tym osoby w podeszłym wieku):

Zaleca się podawanie jednej kropli do oka lub oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się, jeśli produkt leczniczy Latanoprost Genoptim podawany jest wieczorem.

Nie należy podawać produktu Latanoprost Genoptim częściej niż raz na dobę, gdyż wykazano, że częstsze podawanie powoduje osłabienie działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe.

W przypadku pominięcia jednej dawki, leczenie należy kontynuować podając następną dawkę o zwykłej porze.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Latanoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór może być podawany dzieciom i młodzieży według tego samego schematu dawkowania co u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania tego produktu u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia ewentualnego wchłaniania substancji czynnej do krwioobiegu zaleca się uciskanie przez minutę woreczka łzowego w kącie przyśrodkowym oka (punktowe zamknięcie). Czynność tę należy wykonać natychmiast po podaniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe. Można je założyć ponownie po 15 minutach.

Jeśli stosowane są inne miejscowe okulistyczne produkty lecznicze, należy je podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany pigmentacji tęczówki

Latanoprost Genoptim może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększanie ilości brązowego barwnika w tęczówce. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta należy uprzedzić o możliwości trwałej zmiany koloru leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Zmianę koloru leczonych oczu obserwowano głównie u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru, tzn. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach z użyciem latanoprostu początek zmian obserwowano zwykle w pierwszych ośmiu miesiącach leczenia, rzadko podczas drugiego lub trzeciego roku, a po czwartym roku leczenia zmian tych nie obserwowano. Tempo progresji zmian zabarwienia tęczówki zmniejsza się w miarę upływu czasu i stabilizuje się w okresie pięciu lat. Zmian zabarwienia tęczówki nie oceniano w okresie dłuższym niż pięć lat. W pięcioletnim otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania latanoprostu zabarwienie tęczówki występowało u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). Zmiana zabarwienia tęczówki jest słabo nasiloną w większości przypadków i często jest niedostrzegalna klinicznie. Częstość występowania zmiany zabarwienia tęczówki u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru wahała się od 7% do 85%, przy czym największą częstość występowania tych zmian stwierdzano w przypadku żółto-brązowych tęczówek. U pacjentów o jednorodnie niebieskich oczach zmian tych nie obserwowano w ogóle, a u pacjentów o jednorodnie szarych, zielonych lub brązowych oczach zmiany te stwierdzano rzadko.

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u dzieci i młodzieży, oceniającym zmiany hiperpigmentacyjne w oku u pacjentów z jaskrą dziecięcą, ciemnienie koloru tęczówki i miejscową pigmentację tęczówki obserwowano w nieco większym stopniu w grupie pacjentów eksponowanych na latanoprost w porównaniu z grupą nieeksponowaną (patrz punkt 5.1).

Zmiana koloru tęczówki jest spowodowana zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki, a nie zwiększeniem liczby melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki leczonego oka, choć zdarza się też tak, że cała tęczówka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po odstawieniu leku nie stwierdzano dalszego zwiększania się ilości brązowego barwnika w tęczówce. Do chwili obecnej nie stwierdzono

w badaniach klinicznych, aby opisywane zmiany zabarwienia tęczówki związane były z jakimikolwiek objawami lub zmianami patologicznymi.

Leczenie nie miało żadnego wpływu na znamiona tęczówki czy plamki na tęczówce. W badaniach klinicznych nie obserwowano gromadzenia się barwnika w siatce włókien kolagenowych ani w innych miejscach w komorze przedniej oka. Na podstawie pięciu lat doświadczenia klinicznego stwierdzono, że wzmożona pigmentacja tęczówki nie wywołuje żadnych negatywnych następstw klinicznych i że stosowanie produktu Latanoprost Genoptim można kontynuować, jeśli nastąpi zmiana zabarwienia tęczówki. Pacjentów należy jednak regularnie monitorować i jeśli stan kliniczny tego wymaga należy przerwać stosowanie leku.

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Latanoprost Genoptim w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze otwartego kąta u pacjentów z pseudofakią oraz w jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Latanoprost Genoptim w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, lub w stanach zapalnych oka. Produkt Latanoprost Genoptim nie wywiera żadnego wpływu bądź wywiera jedynie niewielki wpływ na żrenicę, choć nie ma doświadczenia dotyczącego skutków stosowania omawianego produktu w ostrych napadach jaskry zamkniętego kąta. W związku z tym zaleca się, aby w tych schorzeniach produkt Latanoprost Genoptim stosować z zachowaniem ostrożności aż do uzyskania większej ilości danych.

Dane z badań dotyczących stosowania latanoprostu w okresie okołoperacyjnym u pacjentów po usunięciu zaćmy są ograniczone. U tych pacjentów latanoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Produkt Latanoprost Genoptim należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i unikać jego stosowania w przypadku aktywnego opryszczkowego zapalenia rogówki oraz u pacjentów z nawrotowym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie szczególnie związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Opisywano przypadki obrzęku plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, u pacjentów z pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki lub wszczepioną soczewką przedniokomorową oraz u pacjentów z udokumentowaną obecnością czynników ryzyka torbielowatego obrzęku plamki (takich jak np. retinopatia cukrzycowa i niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Produkt Latanoprost Genoptim stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z afakią, u pacjentów z pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki lub wszczepioną soczewką przedniokomorową oraz u pacjentów z udokumentowaną obecnością czynników ryzyka torbielowatego obrzęku plamki.

U pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka produkt Latanoprost Genoptim można stosować z zachowaniem ostrożności.

Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, choć w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu pojawiły się zgłoszenia kilku przypadków zaostrzenia astmy i (lub) duszności. Pacjentów z astmą oskrzelową powinno się leczyć z zachowaniem ostrożności do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, większość zgłoszeń była od pacjentów pochodzących z Japonii. Dotychczasowe doświadczenie wskazuje, iż zmiana zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej nie jest trwała i w części przypadków ustępowała podczas kontynuowania leczenia produktem Latanoprost Genoptim.

Latanoprost może stopniowo zmieniać rzęsy i włosy meszkowe w obrębie leczonego oka i jego okolicy; zmiany te mogą polegać na zwiększeniu długości, grubości, pigmentacji, liczby rzęs lub włosów meszkowych oraz zmiany kierunku wyrastania rzęs. Zmiany dotyczące rzęs ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Środek konserwujący

Latanoprost Genoptim zawiera chlorek benzalkoniowy — powszechnie stosowany środek konserwujący w preparatach okulistycznych. Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci. Benzalkoniowy chlorek może wywoływać podrażnienie gałki ocznej, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Soczewki kontaktowe

Ponieważ soczewki kontaktowe mogą wchłaniać benzalkoniowy chlorek, przed wkropleniem produktu Latanoprost Genoptim należy je zdjąć. Można je ponownie założyć po 15 minutach (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w grupie wiekowej poniżej jednego roku są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat, u których głównie rozwija się pierwotna jaskra wrodzona, w pierwszej kolejności stosuje się leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomię lub goniotomię).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są dostępne ostateczne dane dotyczące interakcji produktu leczniczego.

Opisywano przypadki paradoksalnego podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas jednoczesnego podawania do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn ani pochodnych prostaglandyn.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Może on wywierać szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, nienarodzone dziecko lub noworodka. Dlatego produktu Latanoprost Genoptim nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego, dlatego produktu Latanoprost Genoptim nie należy stosować u kobiet karmiących piersią lub należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał wpływ na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy atanoprost Genoptim wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku wszystkich preparatów okulistycznych, podanie kropli do oczu może powodować przemijającą nieostrość widzenia. Do czasu ustąpienia tego objawu pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W pięcioletnim otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania latanoprostu u 33% pacjentów stwierdzono zabarwienie tęczówki (patrz punkt 4.4). Pozostałe zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku zazwyczaj są przemijające i występują zaraz po zakropleniu.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania następująco: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Rzadkie	Opryszczkowe zapalenie rogówki*§
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Niezbyt częste	Ból głowy*, zawroty głowy*
<i>Zaburzenia oka</i>	
Bardzo częste	Zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne lub umiarkowane przekrwienie spojówki, podrażnienie gałki ocznej (uczucie pieczenia, świąd, kłucie i uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany dotyczące rzęs i włosów meszkowych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja i liczba rzęs)
Częste	Punktowate zapalenie rogówki, w większości przypadków bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka, światłowstręt, zapalenie spojówek*
Niezbyt częste	Obrzęk powiek; zespół suchego oka; zapalenie rogówki*; nieostre widzenie; obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*
Rzadkie	Zapalenie tęczówki obrzęk rogówki*; erozja rogówki*, obrzęk okolicy okołoooczodołowej; trichiasis*; distichiasis -dwurzędność rzęs, torbiel tęczówki*§; miejscowe reakcje skórne powiek; ciemnienie skóry powiek; pęcherzyca rzekoma* §
Bardzo rzadkie	Zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powiekowej
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt częste	Dusznica bolesna, Kołatanie serca*
Bardzo rzadkie	Niestabilna dławica piersiowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt częste	Astma oskrzelowa*, duszność*
Rzadkie	Zaostrzenie astmy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt częste	Wysypka
Rzadkie	Świąd
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Niezbyt częste	Nudności*, wymioty*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Niezbyt częste	Bóle mięśniowe*, bóle stawowe*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Niezbyt częste	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 znacznie uszkodzonymi rogówkami bardzo rzadko zgłaszano przypadki zwapnień rogówki, w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Brak informacji.

d. Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (trwających do 12 tygodni) obejmujących 93 dzieci i młodzieży (25 w pierwszym badaniu i 68 w drugim) stwierdzono podobny profil bezpieczeństwa stosowania do profilu bezpieczeństwa u dorosłych, a także brak nowych działań niepożądanych. Krótkoterminowe profile bezpieczeństwa w różnych podgrupach dzieci również były podobne (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych obejmowały zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz gorączkę.

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z udziałem 115 pacjentów profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem zgłaszanym w poprzednich badaniach u dzieci i młodzieży, i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Poza podrażnieniem gałki ocznej i przekrwieniem spojówek nie obserwowano innych działań niepożądanych w obrębie gałki ocznej po przedawkowaniu produktu Latanoprost Genoptim.

Leczenie

W razie przypadkowego spożycia produktu Latanoprost Genoptim przydatne mogą okazać się następujące informacje: jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% podanej dawki ulega metabolizmowi podczas pierwszego przejścia w wątrobie. Dożylny wlew w dawce 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników nie powodował żadnych objawów, natomiast dawka w zakresie 5,5-10 mikrogramów/kg mc. wywoływała nudności, ból brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i wzmożoną potliwość. U małą latanoprost był podawany we wlewie dożylnym w dawkach do 500 mikrogramów/kg bez znaczącego wpływu na układ krążenia.

Dożylne podawanie latanoprostu u małą wiązało się z przemijającym skurczem oskrzeli. U pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową nie obserwowano skurczu oskrzeli po miejscowym podaniu latanoprostu do oka w dawce siedmiokrotnie przekraczającej dawkę produktu Latanoprost Genoptim stosowaną klinicznie.

Leczenie w razie przedawkowania produktu Latanoprost Genoptim jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki stosowane w jaskrze i rozszerzające źrenicę, analogi prostaglandyny, kod ATC: S01EE01

Substancja czynna, latanoprost, jest analogiem prostaglandyny F2 i wybiórczym agonistą receptora prostanoidowego FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u ludzi występuje po około 3-4 godzinach po podaniu, osiągając maksimum po 8-12 godzinach. Obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Z badań przeprowadzonych na zwierzętach i u ludzi wynika, że główny mechanizm działania polega na zwiększeniu odpływu naczyniówkowo-twardówkowego, choć u człowieka opisywano pewne ułatwienie odpływu (spadek oporu odpływu).

W kluczowych badaniach klinicznych wykazano, że produkt latanoprost jest skuteczny w monoterapii. Przeprowadzono też badania kliniczne dotyczące stosowania skojarzonego. Obejmowały one badania, w których wykazano skuteczność stosowania latanoprostu w skojarzeniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymololem). Krótkookresowe badania (jedno- lub dwutygodniowe) wskazują na działanie addytywne latanoprostu w skojarzeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) i przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie wpływa w sposób znamieny na wytwarzanie cieczy wodnistej. Nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na barierę krew-ciecz wodnista.

Latanoprost podawany w dawkach stosowanych klinicznie oraz w badaniach na małpach wywierał nieistotny wpływ, bądź też nie wywierał żadnego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Podczas miejscowego stosowania może jednak dochodzić do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia spojówek lub nadtwardówki.

W przypadku długotrwałego stosowania latanoprostu u małp poddanych zewnątrztorebkowemu usunięciu soczewki nie stwierdzano w angiografii fluoresceinowej wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Latanoprost nie powodował wyciekania fluoresceiny do tylnego odcinka oka u pacjentów z pseudofakią podczas krótkotrwałego leczenia.

Podając latanoprost w dawkach stosowanych klinicznie nie zaobserwowano by powodował istotne działania farmakologiczne na układ krążenia i układ oddechowy.

W opublikowanym badaniu United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS), które było randomizowanym, potrójnie maskowanym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniano skuteczność latanoprostu (50 µg/ml), krople do oczu, w zachowaniu pola widzenia u 516 pacjentów z nowo zdiagnozowaną jaskrą otwartego kąta przesączania (OAG) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. U pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów (25,6%; 95% CI 20,1–31,8) w grupie otrzymującej placebo wystąpiło pogorszenie pola widzenia związane z jaskrą w porównaniu z 35 pacjentami (15,2%; 95% CI 10,8–20,4) w grupie otrzymującej latanoprost ($p = 0,006$), powiązane z obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego od wartości wyjściowej o 3,8 mmHg w grupie otrzymującej latanoprost i 0,9 mmHg w grupie otrzymującej placebo (po dostosowaniu na podstawie ekstrapolacji ostatniej obserwacji). Czas do pierwszego pogorszenia był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej latanoprost niż w grupie otrzymującej placebo (skorygowany HR 0,44, 95% CI 0,28–0,69; $p = 0,0003$). Pomimo przedwczesnego zakończenia badania po analizie pośredniej przeprowadzonej na podstawie głównego wyniku dotyczącego czasu do wystąpienia zdarzenia oraz potencjalnego ograniczenia wynikającego z utraty dużej liczby pacjentów w fazie obserwacyjnej, badanie to wykazało, że obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą latanoprostu opóźniło pogorszenie pola widzenia u niektórych pacjentów z łagodną lub umiarkowaną jaskrą otwartego kąta przesączania.

Dzieci i młodzież

Skuteczność stosowania latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat wykazano w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrą dziecięcą i młodzieńczą. Noworodki włączone do tego badania urodziły się nie wcześniej niż w 36. tygodniu ciąży. Pacjentom podawano latanoprost 50 mcg/mL raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie w przypadku pacjentów poniżej 3. roku życia tymolol 0,25%) dwa razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności było średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości wyjściowych oceniane w 12. tygodniu badania. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprostem i grupie leczonej tymololem było podobne. We wszystkich badanych grupach wiekowych (0 do $\leq$ 3 lat, od 3 do $<$ 12 lat i od 12 do $<$ 18 lat) średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12. tygodniu było podobne w grupie leczonej latanoprostem i grupie leczonej tymololem. W badaniu tym dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej 0 do $<$ 3 lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprostem, a u 4 pacjentów stanowiących grupę wiekową poniżej $<$ 1 roku nie wykazano żadnej istotnej skuteczności. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów w podgrupie z pierwotną jaskrą wrodzoną i (lub) jaskrą noworodków było podobne w grupach leczonych latanoprostem i tymololem. W podgrupie bez pierwotnej jaskry wrodzonej i (lub) jaskry noworodków (czyli w podgrupie z np. jaskrą młodzieńczą otwartego kąta, jaskrą w oku bezsoczewkowym) stwierdzono podobne wyniki do wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną i (lub) jaskrą noworodków.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe widoczny był po pierwszym tygodniu leczenia (patrz tabela) i utrzymywał się przez cały 12-tygodniowy okres badania, podobnie jak u dorosłych.

Tabela. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (mm Hg) w 12. tygodniu leczenia z podziałem na badane grupy i rozpoznanie na początku badania.

	Latanoprost N = 53		Tymolol N = 54	
Wyjściowa średnia (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych stwierdzona w 12. tygodniu leczenia*(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
Wartość p wobec tymololu	0,2056			
	Podgrupa pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną / jaskrą noworodków N = 28	Podgrupa pacjentów bez pierwotnej jaskry wrodzonej / jaskry noworodków N = 25	Podgrupa pacjentów z pierwotną jaskrą wrodzoną / jaskrą noworodków N = 26	Podgrupa pacjentów bez pierwotnej jaskry wrodzonej / jaskry noworodków N = 28
Początkowa średnia (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych stwierdzona w 12. tygodniu leczenia*(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 (ang. *standard error*)

* skorygowana wartość szacunkowa oparta na modelu analizy kowariancji (ANCOVA)

Dwa nieinterwencyjne (NI) długoterminowe badania dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PASS) zostały zaprojektowane w celu określenia częstości występowania zmian hiperpigmentacyjnych oka w okresie łącznie 10 lat obserwacji poprzez połączenie danych zebranych podczas badania trwającego 3 lata oraz przedłużonego 7-letniego badania obserwacyjnego, przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z jaskrą lub podwyższonym IOP. Łącznie 115 pacjentów zostało przeniesionych z badania macierzystego i stanowiło część pełnego zestawu analitycznego (FAS). Pacjenci kwalifikujący się do badania (<18 lat) zostali podzieleni na 3 grupy: 76 pacjentów w grupie latanoprostu (stale leczonych latanoprostem przez ≥ 1 miesiąc); 1 pacjent w grupie analogów prostaglandyn innych niż latanoprost (PGA) (stale leczonych PGA innymi niż latanoprost przez ≥ 1 miesiąc); oraz 38 pacjentów w grupie nieleczonej PGA (nieleczonych w sposób ciągły żadnym PGA przez ≥ 1 miesiąc). Wyniki badania wykazały, że zmiany hiperpigmentacyjne oka zaobserwowano tylko u niewielkiej liczby pacjentów w obu grupach leczenia, z większą częstością w grupie eksponowanej na latanoprost niż w grupie nieeksponowanej na PGA. Wskaźniki hiperpigmentacji rzęs wynosiły 4,5% vs 0%, a wskaźniki hiperpigmentacji tęczówki wynosiły 6,0% vs 3,0% odpowiednio w grupie narażonej na latanoprost i grupie nienarażonej na PGA. Wskaźniki występowania (na 100 pacjentolat) zmian hiperpigmentacyjnych w oku były niskie i porównywalne w obu grupach leczenia: wydłużenie rzęs 2,53 w porównaniu z 3,35, hiperpigmentacja tęczówki 0,92 w porównaniu z 0,42 i hiperpigmentacja rzęs: 0,69 w porównaniu z brakiem.

Żadne poważne działania niepożądane (SAE) nie zostały uznane za związane z badanym leczeniem. Większość zgłoszonych działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) dotyczyła zaburzeń narządu wzroku, które były w większości łagodne i częściej zgłaszane w grupie eksponowanej na latanoprost niż w grupie nieeksponowanej na PGA. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych klinicznie kwestii bezpieczeństwa ani nowych kwestii bezpieczeństwa lub różnych częstości występowania działań niepożądanych (AE) w porównaniu z istniejącym profilem bezpieczeństwa. Ogólnie rzecz biorąc, wskaźniki punktów końcowych bezpieczeństwa zaobserwowane w tym badaniu są porównywalne ze wskaźnikami AE zgłaszanymi w poprzednich badaniach prowadzonych u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Latanoprost (m.cz. 432,58) to nieczynny farmakologicznie ester izopropylowy kwasu latanoprostowego (prolek), który w wyniku hydrolizy do kwasu latanoprostowego staje się biologicznie aktywny.

Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i całość leku docierającego do cieczy wodnistej ulega hydrolizie podczas przechodzenia przez rogówkę.

Dystrybucja

Z badań z udziałem ludzi wynika, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej osiągnięte jest około dwie godziny po podaniu miejscowym leku. U małą po podaniu miejscowym latanoprost jest dystrybuowany głównie w przednim odcinku oka, spojówkach i powiekach. Do tylnego odcinka oka docierają jedynie małe ilości leku.

Metabolizm i eliminacja

W gałce ocznej kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm leku odbywa się głównie w wątrobie. U człowieka okres półtrwania leku w osoczu wynosi 17 minut. Główne metabolity, którymi są pochodne 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, nie wykazują żadnego działania biologicznego bądź wykazują słabe działanie biologiczne w badaniach na zwierzętach i wydalone są głównie z moczem.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono otwarte badanie farmakokinetyczne dotyczące stężenia kwasu latanoprostowego w osoczu z udziałem 22 pacjentów dorosłych i 25 dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z nadciśnieniem ocznym i jaskrą. Wszystkie grupy wiekowe leczono latanoprostem 50 mcg/mL, w dawce jednej kropli na dobę do każdego oka przez minimum 2 tygodnie. Choć ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy była około dwukrotnie wyższa w grupie wiekowej od 3 do <12 lat i sześciokrotnie wyższa w grupie wiekowej poniżej 3 lat w porównaniu z dorosłymi, to utrzymany był szeroki margines bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.9). Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wyniosła 5 minut po podaniu leku we wszystkich grupach wiekowych. Mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji z osocza była krótka (<20 minut), podobna u dorosłych i u dzieci i młodzieży, i nie prowadziła do kumulacji kwasu latanoprostowego w krążeniu ogólnoustrojowym w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność miejscową w obrębie narządu wzroku oraz toksyczność ogólnoustrojową latanoprostu badano na kilku gatunkach zwierząt. Latanoprost jest zazwyczaj dobrze tolerowany i charakteryzuje się marginesem bezpieczeństwa, między dawką stosowaną klinicznie do oczu a dawką powodującą toksyczność ogólnoustrojową, wynoszącym co najmniej 1000 razy. Wysokie dawki latanoprostu wynoszące około 100-krotności dawki stosowanej klinicznie w przeliczeniu na kg masy ciała podawane dożylnie niepoddanym znieczuleniu małpom zwiększały częstość oddechów na minutę, co najprawdopodobniej było objawem krótkotrwałego skurczu oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wykazywał właściwości uczulające.

W badaniach na królikach i małpach nie stwierdzono działań toksycznych w oku przy dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawka stosowana w warunkach klinicznych wynosi około 1,5 mikrograma/oko/dobę). U małp latanoprost powodował jednak zwiększoną pigmentację tęczówki.

Mechanizm zwiększonej pigmentacji tęczówki wydaje się polegać na pobudzaniu wytwarzania melaniny w melanocytach tęczówki bez zmian proliferacyjnych. Zmiana zabarwienia tęczówki może być trwała.

W badaniach nad oczną toksycznością przewlekłą stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawce 6 mikrogramów/oko/dobę powoduje ponadto poszerzenie szpary powiekowej. Efekt ten jest przemijający i występuje po zastosowaniu dawek większych niż stosowane klinicznie. Efektu tego nie zaobserwowano u ludzi.

W badaniach latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście mutacji powrotnych na bakteriach, w teście mutacji genowej chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Aberracje chromosomowe obserwowano *in vitro* w ludzkich limfocytach. Podobne działania stwierdzano też w przypadku stosowania naturalnie występującej prostaglandyny F2 α , co wskazuje na to, iż działanie to jest charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro* i (lub) *in vivo* u szczurów były ujemne i wskazują na to, że latanoprost nie wykazuje właściwości mutagennych. Badania rakotwórczości na myszach i szczurach dały wynik ujemny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał wpływ na płodność samców czy samic. Badania u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg mc./dobę nie wykazały embriotoksyczności. Jednak w badaniach na królikach latanoprost powodował obumieranie zarodków w dawkach 5 mikrogramów/kg/dobę i większych.

Dawka 5 mikrogramów/kg/dobę (czyli około 100-krotnie wyższa niż dawka stosowana w warunkach klinicznych) wywoływała znaczące działanie embriotoksyczne charakteryzujące się zwiększoną częstością późnych resorpcji i poronień oraz zmniejszoną masą płodu.

Potencjalnego działania teratogennego nie wykryto.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek lub kwas solny do ustalenia pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W badaniach *in vitro* wykazano wytrącanie się osadu w przypadku zmieszania kropli do oczu zawierających tiomersal z latanoprostem. W przypadku stosowania tego rodzaju produktów leczniczych pomiędzy ich zastosowaniem a zastosowaniem produktu Latanoprost Genoptim należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem: 3 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Po pierwszym otwarciu butelki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Cztery tygodnie po pierwszym otwarciu butelki produkt należy wyrzucić, nawet jeśli nie zużyło się go całkowicie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką wykonaną z HDPE w tekturowym pudełku.

Każda butelka z kroplomierzem zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu, co odpowiada około 80 kroplom roztworu.

Produkt Latanoprost Genoptim dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

1 butelka z kroplomierzem zawierająca 2,5 ml roztworu kropli do oczu
3 butelki z kroplomierzem zawierające po 2,5 ml roztworu kropli do oczu
6 butelek z kroplomierzem zawierających po 2,5 ml roztworu kropli do oczu.

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**

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19537

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

22.12.2011

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

29.01.2026