

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizilatan, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml kropli do oczu, roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.
Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 25 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu 40, co odpowiada równowartości 0,75 mg w każdej kropli (patrz punkt 4.4).

Każdy ml roztworu zawiera 6,79 mg fosforanów, co odpowiada 0,1905 mg w każdej kropli.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny, wolny od widocznych cząstek.

pH: 5,5 - 6,5

Osmolalność: 260 mOsm/kg \pm 10%

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u pacjentów z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem wewnątrzgałkowym u dorosłych pacjentów (w tym pacjentów w podeszłym wieku).

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP) i jaskrą dziecięcą.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecane jest podawanie jednej kropli raz na dobę do oka (oczu), objętych procesem chorobowym. Optymalny skutek uzyskuje się podając produkt Vizilatan wieczorem.

Nie należy podawać produktu Vizilatan częściej niż raz na dobę, ponieważ stwierdzono, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP).

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Vizilatan, krople do oczu, roztwór może być podawany dzieciom i młodzieży według tego samego schematu dawkowania co u osób dorosłych.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Vizilatan u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie do oka.

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia ogólnoustrojowego wchłaniania substancji czynnej, zaleca się uciśnięcie worka spojówkowego w przyśrodkowej części kąta szpary powiekowej (punktowy ucisk) przez jedną minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu, należy wyjąć soczewki kontaktowe. Soczewki mogą być założone ponownie po upływie 15 minut.

Jeżeli stosowany jest więcej niż jeden miejscowy produkt leczniczy okulistyczny, należy go podać po co najmniej 5-minutowej przerwie.

Instrukcja użycia produktu, patrz punkt 6.6.

Produkt Vizilatan, krople do oczu, roztwór jest roztworem sterylnym, który nie zawiera konserwantów.

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 Vizilatan 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 było obserwowane 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. Nie był oceniany efekt wzrostu pigmentacji powyżej pięciu lat stosowania. 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.

W długoterminowym obserwacyjnym badaniu pediatrycznym oceniającym zmiany hiperpigmentacji oka u pacjentów z jaskrą dziecięcą, ściemnienie barwy tęczęwki oraz miejscową pigmentację tęczęwki obserwowano w nieco większym stopniu u pacjentów eksponowanych na latanoprost w porównaniu z grupą nieeksponowaną (patrz punkt 5.1).

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu 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 chorobowe.

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 latanoprestem może być kontynuowane w przypadku wystąpienia tego objawu. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli stan kliniczny tego wymaga, należy przerwać leczenie produktem Vizilatan.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprestu w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem, u pacjentów z pseudofakcją, oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania produktu Vizilatan w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. Produkt Vizilatan nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, 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 latanoprestu w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Vizilatan u tych pacjentów.

Produkt leczniczy Vizilatan 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 plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakcją, pacjentów z pseudofakcją z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów ze znanym ryzykiem torbielowatej postaci obrzęku plamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żyły siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Vizilatan u pacjentów z afakcją, pseudofakcją z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki.

Vizilatan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczęwki i (lub) zapalenia błony naczyniowej oka.

Istnieją ograniczone doświadczenia w zakresie stosowania produktu u pacjentów z astmą, chociaż zgłaszano wystąpienie przypadków zaostrzenia objawów astmy i (lub) duszności po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych, (patrz także punkt 4.8).

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoooczołowej, 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.

Vizilatan 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 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 (PCG), leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomia/goniotomia) pozostaje leczeniem pierwszoplanowym.

Substancje pomocnicze

Vizilatan zawiera makrogologlicerolu hydroksystearynian 40, który może powodować podrażnienie skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,19 mg fosforanów w każdej kropli co odpowiada 6,79 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych dotyczących interakcji z innymi lekami.

W trakcie jednoczesnego podania do oka dwóch analogów prostaglandyn raportowano paradoksalne przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP). Dlatego nie należy stosować jednocześnie dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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 Vizilatan ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reakcje niepożądane pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów i częstości.

Zastosowano następującą zasadę klasyfikacji częstości: 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 ($< 1/10\ 000$) i nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	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 $< 1/10\ 000$	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				opryszczkowe zapalenie rogówki*§		Zapalenie nosogardzieli; zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia układu nerwowego			ból głowy*; zawroty głowy*			
Zaburzenia oka	zwiększenie pigmentacji tęczówki; przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (uczucie pieczenia, chropowatości, swędzenia, kłucia lub wrażenie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mieszkwych powieki (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości rzęs)	punkcikowate zapalenie rogówki, w większości bezobjawowe; zapalenie powiek; ból oka; światłowstręt; zapalenie spojówek*	obrzęk powiek; suchość oczu; zapalenie rogówki*; zaburzenia widzenia; obrzęk płamki żółtej, w tym torbielowaty obrzęk płamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*	zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*; erozja rogówki; obrzęk oczodołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs*; dwurzędowość rzęs; torbiel tęczówki*; pigmentacja powiek; pemfigoid oczny*	pogłębienie bruzdy powiekowej	rumień powieki*; podrażnienie powiek*; strupki na brzegach powiek*; zwiększone łzawienie*

Zaburzenia serca			dławica piersiowa; kołatanie serca*		niestabilna dławica piersiowa	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma*; duszność*	zaostrzenie astmy		
Zaburzenia żołądka i jelit			nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka	Świąd; miejscowa reakcja skórna na powiekach		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki			ból mięśni*; ból stawów*			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu			ból w klatce piersiowej*			

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych w sumie u 93 (25 i 68) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania produktu 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. W długoterminowym badaniu obserwacyjnym pediatrycznym z udziałem 115 pacjentów profil bezpieczeństwa był zgodny z raportowanym w poprzednich badaniach pediatrycznych i nie zidentyfikowano 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Poza podrażnieniem oczu i przekrwieniem spojówek nie obserwowano innych ocznych działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem produktu Vizilatan.

Leczenie

Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie.

U małp, dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp było związane z przemijającym skurczem oskrzeli. U pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową, latanoprost stosowany miejscowo do oka w dawce siedem razy większej niż dawka lecznicza produktu Vizilatan nie wywołał skurczu oskrzeli.

W przypadku przedawkowania produktu Vizilatan stosuje się leczenie objawowe.

W razie przypadkowego połknięcia produktu Vizilatan przydatne mogą być następujące informacje: Jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne; przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania

Substancja czynna latanoprost jest analogiem prostaglandyny F_{2α}, selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) występuje po około trzech do czterech godzin od podania, a maksymalna skuteczność osiągana jest po ośmiu do dwunastu godzin. Obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe 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 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 antagonistami 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 żadnego lub 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 latanoprostem u małp poddanych pozatoremkowemu usunięciu soczewki nie wywierała wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakcją, 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 wewnątrzgałkowym oraz jaskrą wieku dziecięcego. W przypadku noworodków wymagano, aby były one urodzone co najmniej po 36 tygodniu ciąży.

Pacjenci otrzymywali latanoprost 50 mikrogramów/ml raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dla pacjentów poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprostem i tymololem było zbliżone. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego 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 wewnątrzgałkowego (IOP), u pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną (PCG), 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 wewnątrzgałkowe zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia. Efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni badania, co odpowiada obserwacjom u osób dorosłych.

Tabela: Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) (mmHg) w 12 tygodniu leczenia oraz rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji

	Latanoprost	Tymolol
	N=53	N=54
Wartość początkowa ciśnienia	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)

wewnątrzgałkowego (SE)				
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12 tygodniu leczenia [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
poziom istotności (<i>p</i>) vs. tymolol	0,2056			
	Jaskra pierwotna wrodzona N=28	Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona N=25	Jaskra pierwotna wrodzona N=26	Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona N=28
Wartość początkowa ciśnienia wewnątrzgałkowego (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej w 12 tygodniu leczenia [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
poziom istotności (<i>p</i>) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

[†]Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ang. analysis of covariance, ANCOVA).

Dwa nieinterwencyjne (ang. non-interventional, NI) długoterminowe badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation safety study, PASS) zaprojektowano w celu opisanie częstości występowania zmian hiperpigmentacyjnych oka w ciągu łącznie 10 lat obserwacji poprzez połączenie danych zebranych w 3-letnim okresie badania oraz z przedłużonego 7-letniego badania obserwacyjnego wśród pacjentów pediatrycznych z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (ang. intraocular pressure, IOP). Łącznie 115 pacjentów zostało przeniesionych z badania macierzystego i włączonych do pełnej analizy (ang. Full Analysis Set, FAS). Pacjentów kwalifikujących się do badania (< 18 lat) podzielono na 3 grupy: 76 pacjentów w grupie latanoprostu (leczeni w sposób ciągły latanoprestem przez ≥ 1 miesiąc); 1 pacjent w grupie analogów prostaglandyn (ang. prostaglandin analogues, PGA) innych niż latanoprost (leczony w sposób ciągły PGA innym niż latanoprost przez ≥ 1 miesiąc); oraz 38 pacjentów w grupie nieekspozowanej na PGA (nieleczony w sposób ciągły żadnym PGA przez ≥ 1 miesiąc). Wyniki badania wskazały, że zmiany hiperpigmentacyjne oka obserwowano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w obu grupach leczenia, przy czym częstość była większa w grupie ekspozowanej na latanoprost niż w grupie nieekspozowanej na PGA. Częstość hiperpigmentacji rzęs wynosiła 4,5% versus 0%, a częstość hiperpigmentacji tęczówki 6,0% versus 3,0% odpowiednio w grupie ekspozowanej na latanoprost i w grupie nieekspozowanej na PGA. Współczynniki zapadalności (na 100 pacjento-lat) zmian hiperpigmentacyjnych oka były niskie i porównywalne w obu grupach leczenia: wydłużenie rzęs 2,53 versus 3,35, hiperpigmentacja tęczówki 0,92 versus 0,42 oraz hiperpigmentacja rzęs: 0,69 versus brak.

Nie uznano, aby jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. Serious Adverse Events, SAE) były związane z leczeniem w badaniu. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych wywołanych leczeniem (ang. Treatment emergent adverse events, TEAE) należała do klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia oka; zdarzenia te były przeważnie łagodne i częściej zgłaszane w grupie ekspozowanej na latanoprost niż w grupie nieekspozowanej na PGA. Nie zidentyfikowano klinicznie istotnych problemów dotyczących bezpieczeństwa ani nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa / odmiennych częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ang. Adverse

Events, AE) w porównaniu z istniejącym profilem bezpieczeństwa. Ogólnie rzecz biorąc, częstość punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa zaobserwowanych w tym badaniu jest porównywalna z częstościami AE zgłaszanymi w poprzednich badaniach pediatrycznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Ester dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jak wszystkie substancje czynne przechodzące przez ciecz wodnistą jest hydrolizowany podczas przenikania przez rogówkę.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej występuje po około dwóch 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.

Objętość dystrybucji u ludzi po dożylnym podaniu latanoprostu 50 µg/ml kropli do oczu konserwowanych chlorkiem benzalkoniowym wynosi $0,16 \pm 0,02$ l/kg, a po podaniu do oka 0,36 l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w obrębie oka. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania produktu w osoczu wynosi u ludzi 17 minut. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że podstawowe metabolity: 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor są tylko nieznacznie (o ile w ogóle) aktywne biologicznie i są wydalane głównie z moczem.

Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetykę, mierzono stężenie kwasu latanoprostowego w osoczu u 22 pacjentów dorosłych oraz u 25 dzieci i młodzieży (od urodzenia do 18 lat) z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz z jaskrą. We wszystkich grupach wiekowych stosowano latanoprost 50 mikrogramów/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 Przedawkowanie). 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 i 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 nieznieczulonym małpom dożylnie, powodowały zwiększenie częstości oddechów, odpowiadające prawdopodobnie krótkotrwałemu skurczowi oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano alergizującego działania leku.

W badaniach przeprowadzonych na królikach i małpach nie obserwowano miejscowej toksyczności

stosując lek w dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawka lecznicza wynosi około 1,5 mikrograma/oko/dobę). Jednak u małą 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 punkt 4.4.

W badaniach nad przewlekłą toksycznością stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 mikrogramów/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 badaniach mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych, 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 F2 α , 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 mikrogramów/kg mc./dobę nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 μ g/kg mc./dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 μ g/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 teratogennego produktu.

6. DANE FARMACEUTYC ZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogoglicerolu hydroksystearynian 40
Sodu chlorek
Disodu edetynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan bezwodny
Kwas solny i (lub) sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania kropli do oczu zawierających tiomersal z latanoprestem, następowało wytrącanie osadu. W przypadku stosowania takich produktów leczniczych, krople do oczu należy podać w odstępie trwającym co najmniej 5 minut.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni. Brak specjalnych warunków przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte butelki: Przechowywać poniżej 25°C.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

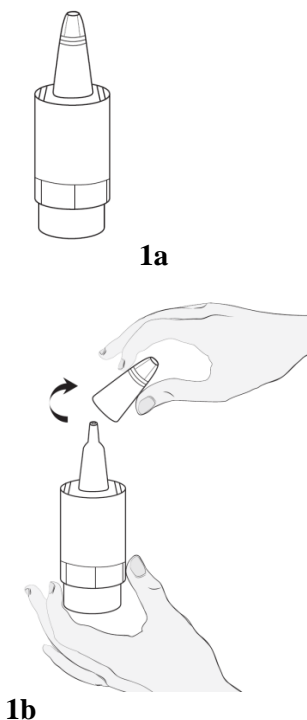
Vizilatan jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem wodnym o objętości 2,5 ml, co odpowiada ilości 80 kropli, zawartym w białym wielodawkowym pojemniku (HDPE) o pojemności 5 ml, z pompką (PP, HDPE, LDPE) oraz pomarańczowym cylindrem ciśnieniowym i nasadką (HDPE). Pojemnik umieszczony jest w tekturowym pudełku.

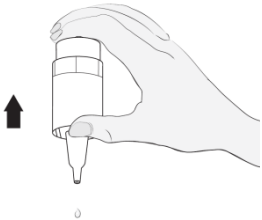



Wielkość opakowania: 1, 3 lub 4 butelki po 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja stosowania leku Vizilatan

 <p>1a</p> <p>1b</p>	<ul style="list-style-type: none">• Należy wyjąć butelkę z kartonika (rys. 1a) i wpisać datę otwarcia butelki w wyznaczonym miejscu na kartoniku i butelce leku.• Przygotować butelkę z lekiem i lustro.• Umyć ręce.• Zdjąć nakładkę (rys. 1b).
---	--

 <p>2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odwróconą butelkę trzymać kciukiem za wierzchołek a pozostałymi palcami za dno butelki. Przed pierwszym użyciem należy naciskać (pompować) butelkę około 15 razy (rys. 2). Prawdopodobny białawy wygląd kropli nie powinien niepokoić pacjenta.
 <p>3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odchylić głowę swoją lub dziecka do tyłu. Czystym palcem odciągnąć dolną powiekę ku dołowi, tak by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka”. Do niej powinna trafić kropla (rys. 3). • Przybliżyć końcówkę butelki do oka. Dla ułatwienia można posłużyć się lustrem.
 <p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie dotykać kroplomierzem oka ani powieki, okolic oka lub innych powierzchni. Dotykanie kroplomierza może doprowadzić do zakażenia kropli. • Lekko nacisnąć dno butelki, aby spowodować wypłynięcie pojedynczej kropli leku we właściwym czasie (rys. 4). • Jeśli kropla nie trafi do oka, należy spróbować ponownie.
 <p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Po zakropieniu leku należy ucisnąć palcem kącik oka w okolicy nosa przez 1 minutę (rys. 5). Pomoże to zapobiec przedostawaniu się leku do całego organizmu.
	<p>W przypadku stosowania kropli do obu oczu, należy powtórzyć postępowanie opisane powyżej do drugiego oka. Zamknąć mocno butelkę natychmiast po użyciu. W tym samym czasie należy używać tylko jednej butelki. Nie odkręcać zakrętki do czasu, kiedy trzeba użyć butelki. Należy wyrzucić butelkę po 4 tygodniach od pierwszego otwarcia, aby zapobiec zakażeniu i zacząć używać nową butelkę.</p>

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch+Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 30.11.2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.12.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.03.2026