

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miofree, 100 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 100 mikrogramów atropiny siarczanu (*Atropini sulfas*).

Każda kropla zawiera 2,87 mikrogramów atropiny siarczanu.

1 butelka po 2,5 ml zawiera nie mniej niż 60 kropli.

1 butelka po 7,5 ml zawiera nie mniej niż 180 kropli.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

pH: 4,0-5,0

Osmolalność: 270-320 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zahamowanie rozwoju krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

W uzasadnionych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia we wcześniejszym wieku. Decyzję o podjęciu leczenia atropiną podejmuje lekarz na podstawie dokładnej analizy stanu klinicznego pacjenta oraz występowania czynników ryzyka rozwoju/progresji krótkowzroczności, takich jak, np. występowanie krótkowzroczności u rodziców, wieku pojawienia się krótkowzroczności, tempa progresji krótkowzroczności.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza okulistę specjalizującego się w leczeniu dzieci i młodzieży.

Zakraplać 1 kroplę produktu leczniczego do worka spojówkowego każdego oka wieczorem, bezpośrednio przed snem.

Po zakropleniu kropli do worka spojówkowego, uciskać palcem kanalik łzowy (kącik oka w okolicy nosa) przez około 2 minuty i przez ten czas oko (oczy) powinny być zamknięte. Zapewni to przeniknięcie kropli do wnętrza oka, ograniczy przedostawanie się leku przez kanalik łzowy do całego organizmu i zmniejszy ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Jeśli pacjent jednocześnie z produktem leczniczym Miofree stosuje inne leki do oczu, należy zachować co najmniej 10 minut przerwy pomiędzy podaniem poszczególnych leków. Maści do oczu należy stosować jako ostatnie.

Ze względu na możliwość wystąpienia tzw. efektu z odbicia, czyli przyspieszonej progresji krótkowzroczności po przedwczesnym zaprzestaniu leczenia, wskazane jest, aby trwało ono nieprzerwanie min. 2 lata.

Okres stosowania produktu leczniczego należy ustalić na podstawie regularnej oceny klinicznej.

Produkt należy odstawiać stopniowo, zmniejszając częstość podawania kropli o 1-2 dni na tydzień w każdym roku lub w okresie co 6 miesięcy, tak aby zakończyć leczenie gdy pacjent osiągnie wiek 18 lat.

Miofree jest sterylnym roztworem nie zawierającym środków konserwujących.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Produkt przeznaczony wyłącznie do użytku zewnętrznego - miejscowo do worka spojówkowego. Nie należy dotykać końcówki kroplomierza, ponieważ może to spowodować zanieczyszczenie zawartości butelki.

W przypadku młodszych dzieci, krople podaje rodzic lub opiekun.

Przed pierwszym użyciem należy nacisnąć nakładkę pompki 17 razy, w celu uzyskania powtarzalnej wielkości kropli. W tym celu należy uchwycić butelkę, wylotem do dołu (pionowo), kciukiem na nakładce pompki, a pozostałymi palcami na dnie butelki.

Podczas zakraplania należy szczególnie uważać, aby produkt nie dostał się do ust.

Po zakropleniu produktu Miofree osoba zakraplająca krople powinna umyć ręce.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne substancje o takim samym działaniu (cholinolityki), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jaskra pierwotna z tendencją do zamykania kąta.
- Jaskra z wąskim kątem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Atropiny siarczanu nie należy stosować u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła ciężka reakcja ogólnoustrojowa na atropinę. U dzieci z zespołem Downa, porażeniem spastycznym lub uszkodzeniem mózgu zgłaszano zwiększoną wrażliwość na atropinę; dlatego u tych pacjentów należy stosować atropinę z dużą ostrożnością.

Nie obserwowano różnic w rozwoju krótkowzroczności u dzieci o jasnym i ciemnym kolorze oczu po podaniu atropiny 0,01% w postaci kropli do oczu.

Dane kliniczne dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania atropiny 0,01% w postaci kropli do oczu u dzieci i młodzieży są ograniczone. Zaleca się przeprowadzanie regularnych badań okulistycznych, jeśli planowane jest długotrwałe leczenie, w tym monitorowanie rozwoju przedniego odcinka oka, ciśnienia wewnątrzgałkowego, stanu siatkówki i rozwoju krótkowzroczności.

U pacjentów podatnych na wystąpienie jaskry przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić szerokość kąta komory przedniej.

Należy rozważyć uważne monitorowanie rozwoju przedniego odcinka oka w przypadku długotrwałego stosowania miejscowego atropiny u młodszych dzieci.

Światłowstręt

Jeśli u dziecka wystąpi światłowstręt lub zjawisko olśnienia związane ze stosowaniem atropiny, można zastosować okulary polichromatyczne lub zalecić noszenie okularów przeciwsłonecznych.

Spadek ostrości widzenia

Pacjenta należy ostrzec, że krople do oczu o działaniu cholinolitycznym mogą czasowo pogorszyć wzrok.

Dzieciom, u których w związku ze stosowaniem atropiny występuje pogorszenie ostrości wzroku, można przepisać okulary dwuogniskowe lub wieloogniskowe.

Krótkowzroczność z odbicia po zakończeniu leczenia

Przerwanie stosowania atropiny 0,01% w postaci kropli do oczu może prowadzić do przyspieszenia progresji krótkowzroczności. W badaniu klinicznym przyrost krótkowzroczności po 12-miesięcznym okresie wypłukiwania u dzieci, którym podawano atropinę 0,01% w postaci kropli do oczu przez 2 lata, wynosił $-0,28 \pm 0,33$ D (patrz punkt 5.1).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania atropiny u pacjentów ze stanami charakteryzującymi się tachykardią.

Pacjenci z nadwrażliwością kontaktową na srebro w wywiadzie nie powinni stosować tego produktu leczniczego, ponieważ krople mogą zawierać śladowe ilości srebra pochodzące z butelki.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Miofree u pacjentów używających soczewek kontaktowych. Pacjentów należy poinstruować, aby zdjęli soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu leczniczego i założyli po 15 minutach od zakropienia.

Podczas zakraplania należy bardzo uważać, aby produkt leczniczy nie dostał się do ust. Po użyciu produktu leczniczego pacjent powinien umyć ręce (patrz również punkt 4.2, podpunkt „Sposób podawania”).

Produkt leczniczy Miofree 100 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór nie jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych, w tym w podeszłym wieku oraz kobiet w ciąży (patrz punkt 4.1, 4.2 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwwcholinergiczne (cholinolityczne)

Jeśli dojdzie do znacznego wchłaniania ogólnoustrojowego atropiny stosowanej do oka, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwwcholinergicznych lub leków o działaniu przeciwwcholinergicznym może prowadzić do nasilenia działania przeciwwcholinergicznego.

Działanie atropiny siarczuanu nasilają np. amitryptylina, hydroksyzyna, haloperydol, chloropromazyna, leki przeciwhistaminowe I generacji oraz niektóre leki stosowane w chorobie Parkinsona.

Leki przeciwjaskrowe (cholinergiczne, o długim działaniu, okulistyczne)

Jednoczesne stosowanie z atropiną może hamować działanie przeciwjaskrowe i miotyczne długo działających okulistycznych cholinolitycznych leków przeciwjaskrowych, takich jak ekotiofat.

Jednoczesne stosowanie atropiny może również hamować przeciwakomodacyjne działanie konwergencyjne tych leków, w przypadku stosowania w leczeniu zeza. Chociaż obecnie nie są dostępne badania oceniające stosowanie małych dawek atropiny w postaci kropli do oczu u dzieci z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, istnieją pewne dane sugerujące, że stosowanie małych dawek atropiny w postaci kropli do oczu może zmniejszać ryzyko jaskry u dzieci z krótkowzrocznością.

Leki stosowane w miastennii, cytrynian potasu, produkty zawierające potas

Jeśli dojdzie do znacznego wchłaniania ogólnoustrojowego atropiny podawanej do oka, jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko toksyczności lub działań niepożądanych tych leków o działaniu ogólnoustrojowym ze względu na wywołane przez leki przeciwocholinergiczne spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego.

Karbachol, fizostygmina, pilokarpina

Jednoczesne stosowanie atropiny może hamować przeciwjaskrowe działanie karbacholu, fizostygminy lub pilokarpiny. Ponadto, jednoczesne ich stosowanie może przeciwdziałać działaniu atropiny polegającym na rozszerzaniu źrenicy, co może być wykorzystane do osiągnięcia korzyści terapeutycznych.

Leki wywołujące depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

W przypadku znacznego wchłaniania ogólnoustrojowego atropiny jednoczesne stosowanie leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak leki przeciwwymiotne, pochodne fenotiazyny lub barbiturany, może powodować opistotonus, drgawki, śpiączkę i objawy pozapiramidowe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Miofree przeznaczony jest dla dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.1). Poniżej przedstawione dane dotyczą substancji czynnej – atropiny siarczanu.

Ciąża

Nie wiadomo, czy lek może powodować zagrożenie dla płodu u zwierząt, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań. Nie przeprowadzono też odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych obserwacji u człowieka.

Siarczan atropiny może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atropiny siarczan przenika do mleka ludzkiego.

Stosowanie atropiny siarczanu u kobiety karmiącej piersią wymaga zachowania ostrożności.

Wpływ na płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

U szczurów otrzymujących atropinę w dawkach znacznie większych od dawek klinicznych obserwowano odwracalne zaburzenia płodności u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszana w badaniach klinicznych częstość występowania zmniejszonej ostrości wzroku związanej ze stosowaniem kropli do oczu zawierających 0,01% atropiny była bardzo mała (u 2,3% pacjentów). Możliwe działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie, mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

Należy ocenić możliwy wpływ produktu leczniczego Miofree na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie na początku leczenia produktem.

4.8 Działania niepożądane

W związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających atropinę zgłaszano działania niepożądane oraz zdarzenia niepożądane, które przedstawiono poniżej w postaci tabelarycznej. Zostały one wymienione i przedstawione zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów (MedDRA). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia ^{1,3}		Kontaktowe zapalenie skóry ¹ Wypryskowe zapalenie skóry ¹ Nadwrażliwość (objawiająca się wysypką skórną lub zapaleniem spojówek) ²
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania (szczególnie u osób starszych) ^{2,3}	Zaburzenia psychiczne ² Niepokój ² Pobudzenie ² Omamy ^{2,3} Psychozy ³ Obniżona świadomość ³
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy (szczególnie u osób starszych) ²	Zaburzenia koordynacji nerwowo-mięśniowej ² Ciężka ataksja ² Ból głowy ³ Zaostrzenie napadów drgawkowych ³
Zaburzenia oka	Światłowstret ^{1,2,3} Pogorszenie ostrości wzroku ¹ Zmniejszona ostrość wzroku do blizy ^{1,3}		Niewyraźne widzenie ^{1,2} Miejscowe podrażnienie ^{1,2} Grudkowe zapalenie spojówek ¹ Przekrwienie ^{1,2} Obrzęk ¹ Wysięk ¹ Przemijające kłucie ² Obrzęk i zapalenie spojówek (może wystąpić po długotrwałym stosowaniu atropiny) ² Zaburzenia widzenia i akomodacji ² Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwłaszcza u pacjentów z jaskrą z wąskim (zamykającym się) kątem ² Zapalenie spojówek ² Świąd ² Obrzęk powiek ² Łzawienie ² Obustronny zespół rozproszenia barwnika ³
Zaburzenia serca			Szybkie i nieregularne tętno (kołatanie serca) ² Zaburzenia rytmu serca (np. migotanie przedsionków) ^{2,3} Przemijająca bradykardia przechodząca w tachykardię ² Tachykardia ³
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze z postępującą depresją oddechową ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej ²
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty ²	Wzdęcia u niemowląt ²

			Suchość w ustach (powodująca trudności z przełykaniem oraz mową) ² Nudności ² Zaparcia ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zaczerwienienie i suchość skóry ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Parcie na mocz ² Zatrzymanie moczu ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Podwyższona temperatura ciała ² Zmęczenie ³

¹ Działania niepożądane występujące podczas stosowania atropiny siarczanu w postaci kropli do oczu w stężeniu 0,01%.

² Działania niepożądane występujące podczas stosowania atropiny siarczanu w postaci kropli do oczu w stężeniu 1% lub większym.

³ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających od 0,01% do 1% atropiny – szczegółowy opis poniżej.

Opis zdarzeń i działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających od 0,01% do 1% atropiny

Metaanaliza przeprowadzona w 2017 r. dotycząca zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem kropli do oczu zawierających atropinę w leczeniu krótkowzroczności u dzieci wykazała, że całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych u 2425 pacjentów leczonych produktem o stężeniu od 0,01% do 1% była stosunkowo mała ($n = 308$). Najczęstszymi zdarzeniami były światłowstręt (25%), zmniejszona ostrość wzroku do bliży (7,5%) i alergia (2,9%). Pozostałe zdarzenia wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów. Zdarzenia te nasilały się wraz ze wzrostem stężenia atropiny w kroplach do oczu. Częstość występowania światłowstrętu była istotna statystycznie, ale bardzo zmienna i jedynie umiarkowanie korelowała z dawką atropiny ($r=0,56$; $p=0,03$). Po zastosowaniu kropli o stężeniu 0,01% częstość występowania światłowstrętu wynosiła 6,3%, a zmniejszonej ostrości wzroku 2,3%.

Inne zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych obejmują miejscowe podrażnienie, ból głowy i zmęczenie.

W związku ze stosowaniem atropiny w postaci kropli do oczu odnotowano przypadki tachykardii, migotania przedsionków, zaburzeń rytmu serca, psychozy, stanu splątania, omamów, obniżonej świadomości, zaostrzenia napadów drgawkowych i obustronnego zespołu rozproszenia barwnika. We wszystkich przypadkach pacjenci stosowali krople do oczu zawierające atropinę w stężeniu 1% lub większym.

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

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania związanych ze stosowaniem atropiny 0,01% w postaci kropli do oczu.

W przypadku wchłonięcia nadmiernej ilości atropiny siarczanu z kropli do oczu do krążenia ogólnego (co jest mało prawdopodobne) lub po przypadkowym wypiciu zawartości butelki, mogą wystąpić objawy takie jak: zaburzenia równowagi, zaburzenia zachowania, zawroty głowy, przyspieszenie rytmu serca, niemierność, gorączka, omamy (wzrokowe, słuchowe), wysypki, wzdęcia (u niemowląt), nasilone pragnienie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, senność, zmęczenie, osłabienie, suchość skóry, zatrzymanie moczu. Mogą również wystąpić: zapalenie skóry (egzema), ciężkie reakcje uogólnione objawiające się obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz nasilającymi się zaburzeniami oddychania.

W przypadku zastosowania produktu niezgodnie z przeznaczeniem, np. wypicia leku, jeżeli od połyknięcia dawki wielokrotnie większej niż dawka maksymalna nie upłynęła godzina, można wykonać płukanie żołądka.

Niezależnie od drogi podania produktu, wskazane jest leczenie objawowe i wspomagające.

W przypadku wystąpienia ciężkich działań ogólnoustrojowych można rozważyć podanie fizostygminy.

Stan pobudzenia można kontrolować za pomocą diazepamu lub krótko działającego barbituranu.

Leczenie wspomagające może obejmować tlenoterapię i wspomaganie oddychania, chłodne kąpiele wodne w przypadku gorączki, zwłaszcza u dzieci, oraz cewnikowanie w przypadku zatrzymania moczu. U niemowląt i małych dzieci należy zwilżyć powierzchnię skóry.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające źrenicę i porażające akomodację; produkty przeciwcholinergiczne; atropina, kod ATC: S01FA01

Mechanizm działania

Atropina jest nieselektywnym antagonistą receptorów muskarynowych. W oku hamuje działanie acetylocholino, rozkurczając cholinergicznie unerwiony mięsień zwieracza tęczówki. Prowadzi to do rozszerzenia źrenicy (mydriasis). Zahamowana jest również cholinergiczna stymulacja akomodacyjnego mięśnia rzęskowego soczewki. Powoduje to porażenie akomodacji (cykloplegia).

Dokładny mechanizm działania atropiny w hamowaniu progresji krótkowzroczności nie został w pełni wyjaśniony. Receptory muskarynowe występują powszechnie w tkankach oka i odpowiadają za wzrost i rozwój gałki ocznej, a także akomodację. Badania przedkliniczne sugerują, że atropina działa poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi znajdującymi się na fibroblastach twardówki i zapewne także w siatkówce, głównie z podtypami M1, M3 i M4. Prowadzi to do zmiany aktywności białek sygnałowych i enzymów, takich jak MEK-ERK-MAPK i transglutaminazy, oraz prawdopodobnie do uwalniania dopaminy, co powoduje przebudowę lub wzmocnienie twardówki, prowadząc do zmniejszenia długości osiowej i głębokości komory ciała szklonego, a w konsekwencji do zahamowania progresji krótkowzroczności.

Badania kliniczne

Dane dotyczące skuteczności stosowania atropiny w zapobieganiu progresji krótkowzroczności u dzieci i młodzieży przedstawiono w opublikowanym piśmiennictwie.

Dane pochodzą z licznych publikacji oceniających bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność atropiny w postaci kropli do oczu stosowanej w leczeniu krótkowzroczności u dzieci i młodzieży. Większość badań przeprowadzono z udziałem dzieci pochodzenia azjatyckiego.

Publikacje dotyczą kropli zawierających atropinę w stężeniu od 1% do 0,01%. W poszczególnych badaniach oceniano nie tylko początkową odpowiedź na leczenie, ale również przypadki krótkowzroczności z odbicia po zaprzestaniu leczenia oraz odpowiedź obserwowaną po ponownym rozpoczęciu leczenia. Poniższy przegląd dotyczy kluczowych badań klinicznych dotyczących atropiny w stężeniu 0,01%.

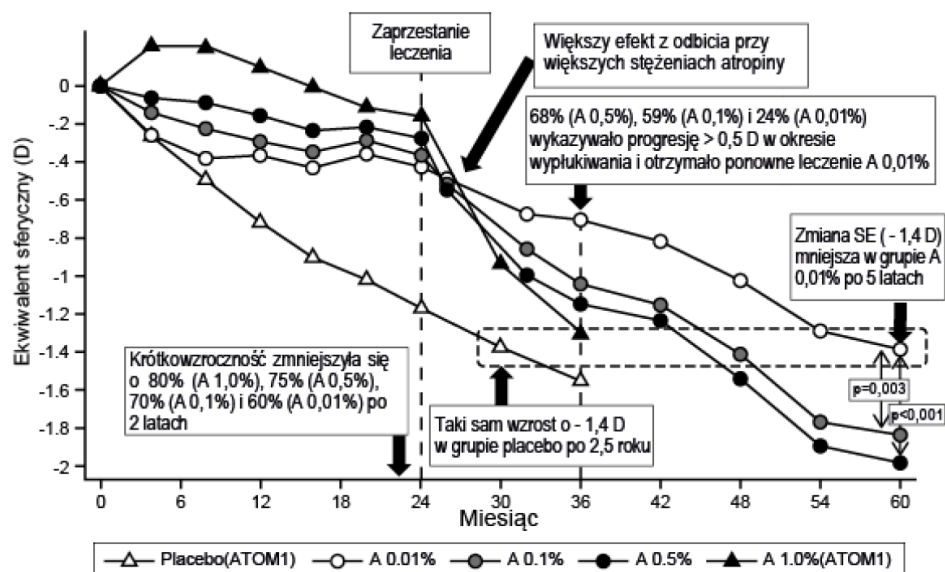
Badanie ATOM2 to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w trzech grupach równoległych, z aktywną grupą kontrolną, w którym porównywano tempo progresji krótkowzroczności u 400 dzieci z krótkowzrocznością (średnia waga refrakcji od -4,5 do -4,8 D) w wieku od 6 do 12 lat leczonych przez 2 lata 0,5%, 0,1% lub 0,01% atropiną w postaci kropli do oczu. Początkowo dawkę 0,01% włączono jako nieaktywną grupę kontrolną, ponieważ zakładano, że ma ona minimalne działanie. W kolejnych fazach serii ATOM2 opisano wpływ przerwania leczenia na występowanie krótkowzroczności z odbicia, a następnie oceniono wpływ ponownego włączenia aktywnego leczenia bardzo niską dawką atropiny (krople 0,01%). Całkowity okres leczenia w serii badań ATOM2 wynosił 5 lat.

Końcowa progresja krótkowzroczności w ciągu 2 lat wyniosła $-0,49 \pm 0,60$, $-0,38 \pm 0,60$ i $-0,30 \pm 0,63$ D odpowiednio w grupach otrzymujących atropinę 0,01%, 0,1% i 0,5% ($p = 0,07$), przy czym istotna różnica wystąpiła tylko pomiędzy grupami 0,01% i 0,5% ($p < 0,05$). Odsetek dzieci, u których zarejestrowano progresję niewielkiej krótkowzroczności po 2 latach wynosił 50% w grupie otrzymującej atropinę 0,01%, 58% w grupie 0,1% i 63% w grupie 0,5%. Średnia zmiana długości osiowej po 2 latach wynosiła $0,41 \pm 0,32$ mm dla grupy 0,01%, $0,28 \pm 0,27$ mm dla grupy 0,1% i $0,27 \pm 0,25$ mm dla grupy 0,5%.

Po zaprzestaniu leczenia atropiną odnotowano wystąpienie krótkowzroczności z odbicia we wszystkich 3 grupach, jednak efekt z odbicia był istotnie większy ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej dawkę 0,5% ($-0,87 \pm 0,52$ D) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 0,1% ($-0,68 \pm 0,45$ D) i 0,01% ($-0,28 \pm 0,33$ D). Przyrost ten był największy w ciągu pierwszych 8 miesięcy i spowalniał w ciągu kolejnych 4 miesięcy. Odnotowano również istotne zwiększenie długości osiowej ($p < 0,0001$) w grupie 0,5% (0,35 mm) i 0,1% (0,33 mm) w porównaniu z grupą 0,01% (0,19 mm).

Wykazano, że ponowne leczenie było konieczne u mniejszej liczby dzieci z grupy 0,01% (24%) w porównaniu z dziećmi z grup 0,1% (59%) i 0,5% (68%). Do 5. roku całkowita progresja krótkowzroczności była mniejsza w grupie 0,01% ($-1,38 \pm 0,98$ D) w porównaniu z grupami 0,1% ($-1,83 \pm 1,16$ D, $p = 0,003$) i 0,5% ($-1,98 \pm 1,10$ D, $p < 0,001$). Wynikało to głównie z faktu, że w grupie 0,01% progresja po przerwaniu leczenia wystąpiła u mniejszej liczby dzieci, a tempo postępu choroby w okresie wypłukiwania leku u dzieci wymagających ponownego leczenia było również mniejsze w grupie 0,01% w porównaniu z grupami 0,1 i 0,5% (odpowiednio -0,63, -0,94 i -1,09 D (Rycina 1)).

Rycina 1: Zmiana ekwiwalentu sferycznego odnotowana w badaniach ATOM1 i ATOM2 po leczeniu wstępnym atropiną w różnych stężeniach (A), po 12-miesięcznym okresie przerwy w leczeniu, wypłukiwania i po ponownym leczeniu atropiną w stężeniu 0,01%.



Badanie LAMP było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w czterech grupach, kontrolowanym placebo badaniem w grupach równoległych, w którym porównywano tempo progresji krótkowzroczności (średnia wada refrakcji od -3,71 do -3,98 D) u 438 dzieci z krótkowzrocznością w wieku od 4 do 12 lat, leczonych kroplami do oczu zawierającymi 0,05%, 0,025% lub 0,01% atropiny i placebo przez okres 12 miesięcy. Zgłaszano również okulistyczne zdarzenia niepożądane. Ogólna konstrukcja badania była bardzo podobna do serii badań ATOM. Końcowa średnia progresja krótkowzroczności pod koniec 12-miesięcznego leczenia wynosiła $-0,27 \pm 0,61$, $-0,46 \pm 0,45$ i $-0,59 \pm 0,61$ D odpowiednio w grupach otrzymujących atropinę 0,05%, 0,025% i 0,01% oraz $-0,81 \pm 0,53$ D w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Różnica między grupami była również istotna dla każdego porównania parami. Po 12 miesiącach u 69,6%, 51,6% i 43,8% pacjentów w grupach 0,05%, 0,025% i 0,01% wystąpiła progresja $< 0,5$ D, w porównaniu z 24,2% uczestników w grupie placebo.

Podobnie, zmiana długości osiowej była większa w grupie placebo ($0,41 \pm 0,22$ mm) niż w grupach otrzymujących atropinę w stężeniu 0,05% ($0,20 \pm 0,25$ mm), 0,025% ($0,29 \pm 0,20$ mm) i 0,01% ($0,36 \pm 0,29$ mm) ($p < 0,001$). Różnica pomiędzy grupą placebo a grupą 0,01% nie była istotna, jednak dla wszystkich innych porównań parami pomiędzy grupami aktywnego leczenia różnica była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

W badaniu LAMP faza 2, które było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym uczestniczyło 483 dzieci w wieku 4-12 lat z krótkowzrocznością wynoszącą co najmniej -1,0 dioptrii (D). Leczenie w grupie początkowo otrzymującej placebo zmieniono na atropinę w stężeniu 0,05% od początku drugiego roku obserwacji, natomiast u dzieci w grupach otrzymujących atropinę w stężeniu 0,05%, 0,025% i 0,01% nadal stosowano ten sam schemat leczenia. Głównym punktem końcowym były zmiany w ekwiwalencie sferycznym (ang. SE *spherical equivalent*) i długości osiowej oraz różnice w tych wartościach pomiędzy grupami.

W okresie 2 lat średnia progresja SE wynosiła 0,55-0,86 D, 0,85-0,73 D i 1,12-0,85 D odpowiednio w grupach otrzymujących atropinę 0,05%, 0,025% i 0,01% (odpowiednio, $p = 0,015$, $p < 0,001$ i $p = 0,02$ dla porównań parami), przy czym średnia zmiana długości osiowej w okresie 2 lat wynosiła odpowiednio $0,39 \pm 0,35$ mm, $0,50 \pm 0,33$ mm i $0,59 \pm 0,38$ mm (odpowiednio, $p = 0,04$, $p < 0,001$ i $p = 0,10$).

W porównaniu z pierwszym rokiem, skuteczność atropiny 0,05% i 0,025% po drugim roku pozostała zbliżona ($p > 0,1$), ale wzrosła nieznacznie w grupie atropiny 0,01% ($p = 0,04$). W grupie placebo w fazie 1 progresja krótkowzroczności zmniejszyła się istotnie po zmianie leczenia na atropinę 0,05% (zmiana SE: 0,18 D w drugim roku w porównaniu z 0,82 D w pierwszym roku [$p < 0,001$]; zwiększenie

długości osiowej: 0,15 mm w drugim roku w porównaniu z 0,43 mm w pierwszym roku [$p < 0,001$]). Pogorszenie akomodacji i zmiana wielkości źrenicy dla wszystkich stężeń pozostawały zbliżone do wyników uzyskanych po pierwszym roku i były dobrze tolerowane. Ostrość wzroku i jakość życia związana ze wzrokiem pozostały bez zmian.

W opublikowanym w 2023 roku przeglądzie (J Clin Med. 2023 Mar 16;12(6):2314.) podsumowano wyniki opublikowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i tolerancji kropli do oczu z atropiną w leczeniu krótkowzroczności w regionach innych niż azjatyckie. Stwierdzono, że 0,01% krople do oczu z atropiną są skuteczne w regionach innych niż azjatyckie, osiągając mniej działań niepożądanych w porównaniu ze stężeniem 0,5%.

Ponadto, w badaniu opublikowanym w 2023 roku (Eur J Pediatr. 2023 Mar 22. doi: 10.1007/s00431-023-04921-5.) oceniono skuteczność kropli do oczu z 0,01% atropiną w zapobieganiu wystąpienia krótkowzroczności u dzieci z przedkrótkowzrocznością (*premyopia*). Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo i krzyżowe badanie przeprowadzono przez 13 miesięcy. Badaniu poddano sześćdziesięcioro dzieci z przedkrótkowzrocznością w wieku 6-12 lat z cykloplegicznym ekwiwalentem refrakcji sferycznej (SER) $> -0,75$ D i $\leq +0,50$ D w obu oczach. Wyniki wykazały statystycznie istotny efekt leczenia 0,01% atropiną w porównaniu z placebo ($p_{SER}=0,02$, $p_{AL} < 0,001$), ze średnią różnicą SER i AL wynoszącą 0,20D ($-0,15 \pm 0,26$ D vs. $-0,34 \pm 0,34$ D) i 0,11 mm ($0,17 \pm 0,11$ mm vs. $0,28 \pm 0,14$ mm) w okresie 1 oraz 0,17 D ($-0,18 \pm 0,24$ D vs. $-0,34 \pm 0,31$ D) i 0,10 mm ($0,15 \pm 0,15$ mm vs. $0,24 \pm 0,11$ mm) w okresie 2. Stwierdzono, że 0,01% atropina znacząco zapobiegła progresji krótkowzroczności, wydłużeniu osiowemu i wystąpieniu krótkowzroczności u dzieci w wieku szkolnym z przedkrótkowzrocznością.

W kolejnym badaniu CHAMP (*Childhood Atropine for Myopia Progression*) fazy 3 opublikowanym w 2023 roku dokonano oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu zawierającego 0,01% i 0,02% atropiny w kroplach do oczu (bez środków konserwujących), do leczenia progresji krótkowzroczności. Było to podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne fazy 3, prowadzone w grupach równoległych, od 2017 do 2022 roku. Uczestników rekrutowano z 26 ośrodków klinicznych w Ameryce Północnej i 5 krajach Europy. Zarejestrowani 576 uczestnicy byli w wieku od 3 do 16 lat z ekwiwalentem sferycznym (SER) od -0,50 dioptrii (D) do -6,00 D i nie większym astygmatyzmem niż -1,50 D. Interwencja polegała na podawaniu raz dziennie kropli do oczu z placebo, atropiną 0,01% lub atropiną 0,02% przez 36 miesięcy. W 36. miesiącu, w porównaniu z placebo, atropina 0,01% znacząco spowolniła średnią progresję SER (różnica średniej najmniejszych kwadratów [LSM], 0,24 D; 95% CI, 0,11 D-0,37 D; $P < 0,001$) i spowolnione wydłużenie osiowe (różnica LSM, -0,13 mm; 95% CI, -0,19 mm do -0,07 mm; $P < 0,001$). W 36. miesiącu, w porównaniu z placebo, atropina 0,02%, również przyniosła korzyść, ale nie zwiększyła istotnie odsetka pacjentów z odpowiedzią (OR, 1,77; 95% CI, 0,50-6,26; $p=0,37$). Nie spowolniła też średniej progresji SER (różnica LSM, 0,10 D; 95% CI, od -0,02 D do 0,22 D; $P=0,10$), ale spowolniła średnie wydłużenie osiowe (różnica LSM, od -0,08 mm; 95% CI, od -0,13 mm do -0,02 mm; $P=0,005$). Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane dotyczące oczu.

Badania dotyczące wpływu długotrwałego stosowania kropli do oczu zawierających od 0,01% do 1% atropiny na narząd wzroku

W kilku badaniach klinicznych oceniono możliwość wystąpienia długoterminowej toksyczności ocznej związanej ze stosowaniem atropiny w stężeniach od 0,01% do 1% w leczeniu krótkowzroczności.

W 2 badaniach z lat 2005 i 2013 stwierdzono, że krople do oczu z atropiną 1%, 0,5%, 0,1% lub 0,01% stosowane w leczeniu krótkowzroczności przez okres 2 lat nie powodowały istotnych zaburzeń czynności siatkówki.

W kolejnym badaniu z 2006 roku nie zaobserwowano zmian w tarczy nerwu wzrokowego, soczewce ani w plamce żółtej u dzieci leczonych kroplami do oczu zawierającymi 1% atropiny przez okres 2 lat. Podobnie w badaniu z 1989 roku nie odnotowano żadnych okulistycznych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem u dzieci kropli do oczu zawierających 1% atropiny przez jeden rok. W badaniu z 2012 roku nie stwierdzono związku pomiędzy skumulowaną dawką atropiny ani czasem trwania leczenia a ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP) u dzieci przyjmujących krople do oczu z atropiną w stężeniu od 0,1 do 1% przez okres wynoszący średnio 20,5 miesiąca. W kolejnym

badaniu z 2017 roku u dzieci stosujących krople zawierające 0,25% atropiny przez okres do 70 miesięcy nie zaobserwowano żadnych zmian w zakresie IOP, okołotarczowej grubości RNFL, powierzchni tarczy nerwu wzrokowego, powierzchni zagłębienia nerwu, grubości pierścienia, ani stosunku średnic zagłębienia i tarczy.

W innym badaniu z 2017 roku mierzono ciśnienie wewnątrzgałkowe za pomocą tonometru indukcyjnego u 44 dzieci z krótkowzrocznością leczonych atropiną 0,15%, 0,3% lub 0,5%. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w prawym oku mierzone za pomocą tonometru indukcyjnego wynosiło $17,4 \pm 3$ mmHg (zakres: 11-24 mmHg), a mierzone za pomocą tonometru aplanacyjnego $17,1 \pm 3$ mmHg (zakres: 12-22 mmHg).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Atropina łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, a także przez błony śluzowe, oczy i niewielkich ilościach przez nienaruszoną skórę.

Po podaniu 30 mikrolitrów 1% roztworu siarczanu atropiny do oczu (0,3 mg) do dolnego worka spojówkowego jednego oka u młodych ochotników średnią biodostępność oczną oszacowano na $63,5 \pm 28,6\%$. Nie zaobserwowano wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dystrybucja

Atropina jest szybko usuwana z krwi i dystrybuowana w organizmie. Przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Atropina jest niecałkowicie metabolizowana w wątrobie.

Wydalenie

Atropina jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów. U zdrowych ochotników, którym podano miejscowo do oka 0,3 mg atropiny siarczanu, okres półtrwania atropiny wynosił około 2,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wartość LD₅₀ po podaniu doustnym u myszy wynosi 75 mg/kg mc., a u szczurów 500 mg/kg mc.

U szczurów otrzymujących atropinę w dawkach znacznie większych niż stosowane w leczeniu atropiną 0,01% (>62,5 mg/kg mc. na dobę doustnie) obserwowano odwracalne zaburzenia płodności u samców. Działanie to było zależne od farmakologicznego hamowania kurczliwości nasieniowodów i pęcherzyków nasiennych podczas ejakulacji; nie stwierdzono wpływu na wytwarzanie i ruchliwość plemników u szczurów.

Genotoksyczność

Dostępne dane są ograniczone, ale wskazują na brak genotoksyczności atropiny. Nie zaobserwowano mutagenności u bakterii ani klastogenności *in vitro* w komórkach ludzkich.

Działanie rakotwórcze

Brak dostępnych danych.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu butelki:

2,5 ml:

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 30 dni.

7,5 ml:

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 90 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Po pierwszym otwarciu butelki:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie stanowi półprzezroczysta butelka z HDPE z wielodawkowym kroplomierzem z pompką (PP, HDPE, LDPE), wieczkiem z HDPE, a także nakładką ułatwiającą dozowanie (PP).

1 butelka po 2,5 ml zawiera nie mniej niż 60 kropli.

1 butelka po 7,5 ml zawiera nie mniej niż 180 kropli.

W tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka zawierająca odpowiednio 2,5 ml lub 7,5 ml roztworu.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28967

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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