

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Bezbarwny, przezroczysty roztwór, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Produkt Akistan można stosować u dzieci i młodzieży w takiej samej dawce, jak u dorosłych. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania u wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Ilość

danych uzyskanych u pacjentów w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) jest bardzo ograniczona (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych.

W przebiegu badań z zastosowaniem latanoprostu początek zmiany barwy miał miejsce przeważnie w ciągu 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 w okresie 5 lat. Nie oceniano takiej zmiany w okresie dłuższym niż 5 lat. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, zmiana zabarwienia tęczęwki wystąpiła u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). W większości przypadków zmiana ta jest nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi od 7% do 85%, z czego największa jest u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczęwki.

U pacjentów z jednorodnym, niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast w przypadku oczu szarych, zielonych lub brązowych zmiany obserwowano rzadko.

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki i nie wiąże się ze wzrostem ilości melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczęwka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia, nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczęwki. Do chwili obecnej, na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych, nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczęwki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie terapii. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania lub innych miejscach komory przedniej oka. W oparciu o pięcioletnie doświadczenie kliniczne, nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczęwki. Leczenie 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 Akistan.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej. Latanoprost w postaci kropeł nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale brak doświadczenia dotyczącego stosowania leku podczas ostrych napadów jaskry z zamkniętym kątem. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej ilości danych klinicznych.

Dane z badań dotyczących stosowania latanoprostu w postaci kropeł do oczu w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Akistan u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczką rogówki w wywiadzie. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz

u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki szczególnie związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku płamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afacją, pacjentów z pseudofacją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, bądź u pacjentów ze znanym ryzykiem torbielowatej postaci obrzęku płamki (takim jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żyły siatkówki).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Akistan u pacjentów z afacją, pseudofacją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku płamki.

Doświadczenie dotyczące stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, ale istnieją doniesienia o przypadkach zaostrzenia objawów astmy i (lub) duszności w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych (patrz także punkt 4.8).

Obserwowano zmiany zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, przy czym w większości przypadków objaw ten był zgłaszany przez pacjentów pochodzących z Japonii. Dane doświadczone wskazują, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy oczodołowej nie była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie dalszego leczenia latanoprostem.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów meszkowych 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 w trakcie dalszego leczenia.

Produkt leczniczy Akistan zawiera benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych. Istnieją doniesienia, że benzalkoniowy chlorek powoduje punktowate zapalenie rogówki i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, może powodować podrażnienie oka i wiadomo, że odbarwia miękkie soczewki kontaktowe. Konieczne jest ściśle kontrolowanie pacjentów z zespołem suchego oka lub schorzeniami przebiegającymi z upośledzeniem czynności rogówki, którzy stosują produkt Akistan często lub przez długi czas. Soczewki kontaktowe mogą absorbować benzalkoniowy chlorek, dlatego przed zastosowaniem produktu Akistan należy je wyjąć. Soczewki można ponownie założyć po 15 minutach od podania leku (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie są dostępne dane dotyczące stosowania u wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat, głównie z pierwotną jaskrą wrodzoną (ang. Primary Congenital Glaucoma – PCG), leczeniem pierwszego rzutu pozostaje zabieg chirurgiczny (np. trabekulotomia lub goniotomia).

Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania latanoprostu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch leków z grupy analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Ma on potencjalnie niebezpieczny wpływ na przebieg ciąży, na płód lub na noworodka. Dlatego produktu Akistan nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka ludzkiego, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Akistan u kobiet karmiących piersią lub zaleca się zaprzestanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu produktu może wystąpić przemijający okres niewyraźnego widzenia. Do ustąpienia tego objawu, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczą głównie narządu wzroku. W trwającym 5 lat otwartym badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne okulistyczne działania niepożądane są na ogół przemijające i występują podczas podawania dawki leku.

Działania niepożądane zostały następująco pogrupowane według częstości:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego

Nieznana: bóle głowy, zawroty głowy.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Nieznana: opryszczkowe zapalenie rogówki.

Zaburzenia oka

Bardzo często: zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne lub umiarkowane przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (pieczenie, świąd, klucie lub uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów meszkowych (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości) (znacząca większość przypadków dotyczy Japończyków).

Często: przemijające punktikowate ubytki nabłonka, w większości bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka.

Niezbyt często: obrzęk powiek; suche oko; zapalenie rogówki; niewyraźne widzenie; zapalenie spojówek.

Rzadko: zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka (w większości przypadków u pacjentów z istniejącymi sprzyjającymi czynnikami); obrzęk płamki; objawowy obrzęk i ubytki rogówki; obrzęk okołoooczodołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować podrażnienie oka; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs przy ujściu gruczołów tarczowych (*distichiasis*).

Nieznana: torbiel tęczówki.

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: zaostrzenie przebiegu dławicy u pacjentów z dławicą w wywiadzie.

Nieznana: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka.

Rzadko: miejscowa reakcja skórna na powiekach; ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Nieznana: ból mięśni; ból stawów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania:

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

W dwóch krótkotrwałych (≤ 12 tygodni) badaniach klinicznych z udziałem 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie notowano żadnych nowych działań niepożądanych. Również profil bezpieczeństwa krótkotrwałego leczenia w różnych podgrupach populacji pediatrycznych był zbliżony (patrz punkt 5.1). Działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych, są zapalenie nosa i gardła oraz gorączka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Poza podrażnieniem oka i przekrwieniem spojówki nie są znane inne okulistyczne działania niepożądane, związane z przedawkowaniem produktu Akistan.

W razie nieumyślnego spożycia produktu Akistan przydatne mogą być następujące informacje: jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% leku metabolizowane jest podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylna infuzja latanoprostu w dawce 3 mikrogramów/kg mc. nie wywołała u zdrowych ochotników żadnych objawów, zaś podanie dawki od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. powodowało nudności, ból brzucha, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, uderzenia gorąca i pocenie się. U małej dożylna infuzja latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wpływała znacząco na układ sercowo-naczyniowy.

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

W razie przedawkowania produktu Akistan należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwięzające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01E E01

Substancja czynna, latanoprost, jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$ i wybiórczym prostanoidowym agonistą receptora FP, który zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe przez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u ludzi następuje po upływie około 3 do 4 godzin od podania, a maksymalne działanie uzyskuje się po upływie 8 do 12 godzin. Zmniejszone ciśnienie wewnątrzgałkowe utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Badania na zwierzętach i u ludzi wskazują, że głównym mechanizmem działania jest zwiększenie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego, chociaż u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu).

Kluczowe badania wykazały skuteczność latanoprostu w postaci kropeł do oczu w monoterapii. Ponadto przeprowadzono również badania kliniczne w zakresie stosowania leczenia skojarzonego. Są to między innymi badania wykazujące skuteczność latanoprostu w połączeniu z agonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Krótkotrwałe badania (trwające 1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu stosowanego w skojarzeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz co najmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilokarpina).

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 na małpach latanoprost stosowany w dawce leczniczej nie wpływał lub wpływał nieznacznie na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jednak podczas stosowania miejscowego może wystąpić łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek lub nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że przewlekłe podawanie latanoprostu do oczu małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wywierało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią, latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny do tylnej komory oka.

Nie zaobserwowano, by latanoprost w dawkach leczniczych wywierał jakikolwiek istotny farmakologiczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat wykazano w trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z nadciśnieniem w gałce ocznej i jaskrą wrodzoną. Do badania włączono noworodki urodzone po 36. tygodniu ciąży. Pacjentom podawano albo latanoprost 0,005% raz na dobę, albo tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dzieciom w wieku poniżej 3 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było średnie zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. intraocular pressure, IOP) w 12. tygodniu badania w stosunku do

wartości wyjściowych. Średnie zmniejszenie wartości IOP w grupach otrzymujących latanoprost i tymolol było podobne. Również we wszystkich grupach wiekowych (od 0 do < 3 lat, od 3 do < 12 lat i od 12 do 18 lat) średnie zmniejszenie wartości IOP w 12. tygodniu po podaniu latanoprostu i tymololu było podobne. Jednak dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej od 0 do < 3 lat uzyskano tylko u 13 pacjentów otrzymujących latanoprost, a w badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży nie wykazano znaczącej skuteczności u 4 pacjentów reprezentujących grupę wiekową od 0 do < 1 roku. Nie są dostępne dane dotyczące wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Zmniejszenie wartości IOP u pacjentów z pierwotną wrodzoną jaskrą (PCG) otrzymujących latanoprost i otrzymujących tymolol było podobne. Wyniki uzyskane w podgrupie z jaskrą inną niż PCG (tj. młodzieńcza jaskra z otwartym kątem, jaskra w bezsoczewkowości) były podobne do wyników w grupie PCG.

Tabela: Zmniejszenie wartości IOP (mmHg) po 12 tygodniach leczenia i wartości wyjściowe				
	Latanoprost N=53		Tymolol N=54	
Średnia wyjściowa (OS)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana wobec średniej wartości wyjściowych [†] po 12 tyg. (OS)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
wartość p vs. tymolol	0,2056			
	PCG N=28	Nie-PCG N=25	PCG N=26	Nie-PCG N=28
Średnia wyjściowa (OS)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana wobec średniej wartości wyjściowych [†] po 12 tygodniach (OS)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
wartość p vs. tymolol	0,6957	0,1317		

OS: odchylenie standardowe

[†]Estymacja na podstawie analizy kowariancji (ANCOVA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432,58) jest nieaktywnym prolekiem, estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną. Prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

Badania przeprowadzone u ludzi wskazują, że lek osiąga maksymalne stężenie w cieczy wodnistej po upływie około 2 godzin od podania miejscowego. Latanoprost podany do oka mały jest dystrybuowany głównie do komory przedniej, spojówek i powiek. Jedynie minimalne ilości docierają do komory tyłnej oka.

Kwasowa postać latanoprostu praktycznie nie jest metabolizowana w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w osoczu człowieka wynosi 17 minut. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że główne metabolity (1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor) nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną i wydalone są przede wszystkim w moczu.

Dzieci i młodzież

Otwarte badanie farmakokinetyczne dotyczące stężenia kwasu latanoprostowego w osoczu przeprowadzono u 22 dorosłych i 25 pacjentów pediatrycznych (w wieku od urodzenia do < 18 lat) z nadciśnieniem ocznym i jaskrą. Pacjenci wszystkich grup wiekowych otrzymywali raz na dobę przez co najmniej 2 tygodnie jedną kroplę 0,005% latanoprostu do każdego oka. Ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas latanoprostowy u dzieci w wieku od 3 do < 12 lat była około 2-krotnie większa niż u dorosłych, a u dzieci w wieku poniżej 3 lat 6-krotnie większa. Jednak szeroki margines bezpieczeństwa dla ogólnoustrojowych działań niepożądanych był zachowany (patrz punkt 4.9). We wszystkich grupach wiekowych mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu

wynosiła 5 minut po podaniu dawki leku. Średni (mediana) okres półtrwania w fazie eliminacji był krótki (< 20 minut), podobny u dzieci, młodzieży i dorosłych, i nie prowadził do kumulacji kwasu latanoprostowego w krążeniu ogólnym w stanie równowagi dynamicznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność miejscową oraz ogólnoustrojową latanoprostu badano na różnych gatunkach zwierząt. Latanoprost jest na ogół dobrze tolerowany, a margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej przeliczonej na kg masy ciała, podawane dożylnie nieznieczulonym małpom 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 małp, zaobserwowano wpływ latanoprostu na zwiększenie pigmentacji tęczówki. Wydaje się, że zwiększenie pigmentacji jest skutkiem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Nie obserwowano natomiast zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach toksyczności przewlekłej stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 mikrogramów/oko/dobę wywołuje również poszerzenie szpary powiekowej. Działanie to jest odwracalne i występuje po zastosowaniu dawek większych od leczniczych. Działanie takie nie było dotąd obserwowane u ludzi.

W badaniach laboratoryjnych latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście mutacji powrotnej u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojąderkowym u myszy. W badaniach limfocytów ludzkich *in vitro* obserwowano aberracje chromosomowe. Podobne działania widoczne były również po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F_{2a}, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

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

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakikolwiek wpływ na płodność samców lub samic. Badania u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg m.c./dobę nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednakże, latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg m.c./dobę i większych wywierał działanie letalne na płód.

Nie stwierdzono działania teratogenego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Sodu wodorotlenek lub/i kwas fosforowy (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania kropli produktu Akistan z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącanie osadu.

W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi tiomersal, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między ich zakropleniem a podaniem produktu Akistan.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu lek przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia lek należy usunąć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z kroplomierzem (5 ml) z LDPE z zakrętką z zabezpieczeniem gwarancyjnym z PP.

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

Wielkość opakowań: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH

Ernst-Melchior-Gasse 20

1020 Vienna

Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20362

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

28/06/12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14/10/2015