**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Visiolatan 50 μικρογραμμάρια/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 50 μικρογραμμάρια latanoprost.

Μία σταγόνα διαλύματος περιέχει περίπου 1,5 μικρογραμμάρια latanoprost.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 25 mg Macrogolglycerol hydroxystearate 40 (βλέπε παράγραφο 4.4.)

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 6,35 mg phosphates.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα, ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

pH: 5,5-6,5

Ωσμωτικότητα: 260 mOsm/Kg ± 10%

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και οφθαλμική υπερτονία.

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και παιδιατρικό γλαύκωμα.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

*Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων ατόμων):*

Η συνιστώμενη θεραπεία είναι μία οφθαλμική σταγόνα στον προσβεβλημένο οφθαλμό ή οφθαλμούς, μία φορά ημερησίως. Το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται όταν το Visiolatan χορηγείται το βράδυ.

To Visiolatan δεν πρέπει να χορηγείται περισσότερο από μία φορά ημερησίως δεδομένου ότι η συχνότερη χορήγηση μειώνει το αποτέλεσμα της μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση, η θεραπεία συνεχίζεται με την επόμενη δόση ως συνήθως.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι οφθαλμικές σταγόνες Visiolatan μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιατρικούς ασθενείς, με δοσολογία ίδια με αυτήν των ενηλίκων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πρόωρα νήπια (με ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων). Τα δεδομένα από την ηλικιακή ομάδα < 1 έτους (4 ασθενείς) είναι περιορισμένα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Όπως συμβαίνει με όλες τις οφθαλμικές σταγόνες, για τη μείωση της ενδεχόμενης συστηματικής απορρόφησης συνιστάται ο δακρυϊκός ασκός να συμπιέζεται στον έσω κανθό (απόφραξη δακρυϊκού σημείου) για ένα λεπτό. Αυτό θα πρέπει να εκτελείται αμέσως μετά την ενστάλαξη της κάθε σταγόνας.

Οι φακοί επαφής θα πρέπει να αφαιρούνται πριν την ενστάλαξη των οφθαλμικών σταγόνων και μπορούν να επανατοποθετηθούν μετά από 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που χορηγείται περισσότερο από ένα τοπικό οφθαλμολογικό φαρμακευτικό προϊόν, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

Το Visiolatan οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα είναι ένα στείρο διάλυμα που δεν περιέχει συντηρητικό.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

H latanoprost μπορεί σταδιακά να αλλάξει το χρώμα του οφθαλμού αυξάνοντας την ποσότητα της καφέ χρωστικής στην ίριδα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν γνώση για το ενδεχόμενο μόνιμης αλλαγής στο χρώμα των ματιών τους. Η ετερόπλευρη θεραπεία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη ετεροχρωμία.

Η αλλαγή στο χρώμα των ματιών έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ίριδες μικτών χρωμάτων, δηλ. μπλε-καφέ, γκρι-καφέ, κίτρινο-καφέ ή πράσινο-καφέ. Σε μελέτες με latanoprost, η έναρξη της αλλαγής παρατηρείται συνήθως εντός του πρώτου οκταμήνου της θεραπείας, σπάνια κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου έτους και δεν έχει παρατηρηθεί μετά το τέταρτο έτος της θεραπείας. Ο ρυθμός εξέλιξης της χρώσης της ίριδας ελαττώνεται με το πέρασμα του χρόνου και σταθεροποιείται μέχρι τα πέντε χρόνια. Η επίπτωση της αυξημένης χρώσης πέραν των πέντε ετών δεν έχει αξιολογηθεί. Σε μία ανοικτή, πενταετή μελέτη για την ασφάλεια της latanoprost, το 33% των ασθενών ανέπτυξαν χρώση της ίριδας (βλ. παράγραφο 4.8). Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας είναι ελαφράς μορφής στις περισσότερες περιπτώσεις και συχνά δεν παρατηρείται κλινικά. Η συχνότητα σε ασθενείς με ίριδες ανάμικτου χρώματος κυμαίνεται από 7 μέχρι 85%, με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ίριδες χρώματος κίτρινο-καφέ. Σε ασθενείς με ομοιογενώς μπλε μάτια δεν παρατηρήθηκε αλλαγή και σε ασθενείς με ομοιογενώς γκρι, πράσινα ή καφέ μάτια, η αλλαγή αυτή σπάνια παρατηρήθηκε.

Η αλλαγή χρώματος αυτή οφείλεται σε αυξημένη περιεκτικότητα μελανίνης στα στρωματικά μελανοκύτταρα της ίριδας και όχι σε αύξηση στον αριθμό των μελανοκυττάρων. Χαρακτηριστικά, η καφέ χρώση γύρω από την κόρη εξαπλώνεται ομόκεντρα προς την περιφέρεια στους προσβεβλημένους οφθαλμούς ωστόσο ολόκληρη η ίρις ή τμήματα αυτής μπορούν να προσλάβουν πιο καφετί χρώμα. Καμιά περαιτέρω αύξηση στην καφέ χρωστική της ίριδας δεν έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν έχει συσχετισθεί με κανένα σύμπτωμα ή παθολογική αλλαγή σε κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα.

Ούτε οι σπίλοι ούτε οι φακίδες της ίριδας έχουν επηρεαστεί από τη θεραπεία. Συσσώρευση χρωστικής στο δοκιδωτό δίκτυο του διηθητικού ηθμού (trabecular meshwork) ή σε άλλο σημείο στον πρόσθιο θάλαμο δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Με βάση την 5ετή κλινική εμπειρία, δεν έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη χρώση της ίριδας, έχει δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις και η latanoprost μπορεί να συνεχιστεί σε περίπτωση που προκύψει αυξημένη χρώση της ίριδας. Εν τούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά και ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση, η θεραπεία με latanoprost μπορεί να διακοπεί.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την latanoprost σε χρόνιο γλαύκωμα κλειστής γωνίας, σε γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας σε ψευδοφακικούς ασθενείς και σε χρωστικό γλαύκωμα. Δεν υπάρχει εμπειρία με latanoprost σε φλεγμονώδες και νεοαγγειακό γλαύκωμα ή σε φλεγμονώδεις οφθαλμικές καταστάσεις. Η latanoprost εμφανίζει μικρή ή καμία επίδραση στην κόρη του οφθαλμού, ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία σε περιπτώσεις οξείας προσβολής γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, συνιστάται η χρήση Visiolatan να εφαρμόζεται με προσοχή στις περιπτώσεις αυτές μέχρις ότου αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από μελέτες στη χρήση της latanoprost κατά την περι-εγχειρητική περίοδο της επέμβασης καταρράκτη. Το Visiolatan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Το Visiolatan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ερπητικής κερατίτιδας και θα πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις ενεργής κερατίτιδας από ιό του απλού έρπητα και σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας ερπητικής κερατίτιδας που σχετίζεται ιδιαίτερα με ανάλογα προσταγλανδίνης.

Αναφορές για οίδημα ωχράς κηλίδας έχουν γίνει (βλ. παράγραφο 4.8) κυρίως σε ασθενείς με αφακία, σε ασθενείς με ψευδοφακία και ρήξη οπισθίου περιφακίου ή με φακό στον πρόσθιο θάλαμο ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (όπως διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς). Το Visiolatan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αφακία, σε ασθενείς με ψευδοφακία και ρήξη οπίσθιου περιφακίου ή με ενδοφακό στον πρόσθιο θάλαμο ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για κυστοειδές οίδημα ωχράς κηλίδας.

Σε ασθενείς με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ιρίτιδα/ραγοειδίτιδα, το Visiolatan μπορεί να χρησιμοποιηθεί με προσοχή.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από ασθενείς με άσθμα, ωστόσο κάποιες περιπτώσεις έξαρσης άσθματος και/ή δύσπνοιας έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή μέχρις ότου υπάρξει επαρκής εμπειρία, βλέπε επίσης παράγραφο 4.8.

Έχει παρατηρηθεί αποχρωμάτωση του περικογχικού δέρματος, με τις περισσότερες αναφορές σε Ιάπωνες ασθενείς. Η μέχρι σήμερα εμπειρία δείχνει ότι η αποχρωμάτωση του περικογχικού δέρματος δεν είναι μόνιμη και σε μερικές περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμη ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με latanoprost.

Η latanoprost μπορεί σταδιακά να αλλάξει τις βλεφαρίδες και τις λεπτές τρίχες στον υπό θεραπεία οφθαλμό και τις περιοφθαλμικές δομές. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν την αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων ή των τριχών καθώς και την ανάπτυξη βλεφαρίδων με λανθασμένη κατεύθυνση. Οι αλλαγές στις βλεφαρίδες είναι αναστρέψιμες με την διακοπή της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από την ηλικιακή ομάδα < 1 έτους (4 ασθενείς) είναι πολύ περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πρόωρα νήπια (με ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων).

Σε παιδιά ηλικίας από 0 έως < 3 ετών, που πάσχουν κυρίως από πρωτοπαθές συγγενές γλαύκωμα, η εγχείρηση (π.χ. τραμπεκουλεκτομή/γωνιοτομή) παραμένει η θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η μακροχρόνια ασφάλεια στα παιδιά δεν έχει αποδειχθεί προς το παρόν.

Έκδοχα

Το Visiolatan περιέχει macrogolglycerol hydroxystearate 40, που μπορεί να προκαλέσει δερματικές αντιδράσεις.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα.

Υπήρξαν αναφορές παράδοξων αυξήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά από την ταυτόχρονη οφθαλμική χορήγηση δύο αναλόγων προσταγλανδίνης. Συνεπώς, η χρήση δύο ή περισσοτέρων προσταγλανδινών, αναλόγων προσταγλανδίνης ή παραγώγων προσταγλανδίνης δε συνιστάται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Η ασφάλεια της latanoprost για χρήση σε έγκυες γυναίκες δεν έχει διαπιστωθεί. Έχει δυνητικά επικίνδυνες φαρμακολογικές επιδράσεις σε σχέση με την πορεία της κύησης, το έμβρυο ή το νεογνό. Επομένως, το Visiolatan δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Η latanoprost και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα, επομένως το Visiolatan δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν ή ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η latanoprost δεν έχει βρεθεί να παρουσιάζει επιδράσεις στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Όμοια με άλλα οφθαλμολογικά σκευάσματα, η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων μπορεί να προκαλέσει παροδικό θάμβος οράσεως. Μέχρι την υποχώρηση του συμπτώματος, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με το oφθαλμικό σύστημα. Σε μία ανοικτή πενταετή μελέτη για την ασφάλεια της latanoprost, το 33% των ασθενών παρουσίασαν χρώση της ίριδας (βλ. παράγραφο 4.4). Άλλες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά παροδικές και παρατηρούνται κατά τη χορήγηση της δόσης.

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται με βάση τη συχνότητα που παρατηρούνται, ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kατηγορία/**  **οργανικό σύστημα** | **Πολύ συχνές**  **≥1/10** | **Συχνές**  **≥1/100 έως <1/10** | **Όχι συχνές**  **≥1/1.000 έως**  **<1/100** | **Σπάνιες**  **≥1/10.000 έως**  **<1/1.000** | **Πολύ σπάνιες**  **<1/10.000** |
| *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις* |  |  |  | Ερπητική κερατίτιδα\*§ |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* |  |  | Κεφαλαλγία\*, ζάλη\* |  |  |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* | Υπέρχρωση της ίριδας, ήπια έως μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα, οφθαλμικός ερεθισμός (αίσθημα καύσου, αίσθηση ύπαρξης άμμου στον οφθαλμό, κνησμός, αίσθημα νυγμού και αίσθηση ξένου σώματος), αλλαγές στις βλεφαρίδες και στις λεπτές τρίχες του βλεφάρου (αύξηση του μήκους, του πάχους, της χρώσης και του αριθμού των βλεφαρίδων) | Στικτή κερατίτιδα, ως επί το πλείστον χωρίς συμπτώματα, βλεφαρίτιδα, οφθαλμικός πόνος, φωτοφοβία επιπεφυκίτιδα\* | Οίδημα βλέφαρου, ξηροφθαλμία, κερατίτιδα\*, θάμβος όρασης, οίδημα της ωχράς κηλίδας συμπεριλαμβανομένου κυστοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας\*, ραγοειδίτιδα\* | Ιρίτιδα\*, οίδημα του κερατοειδούς\*, διάβρωση του κερατοειδούς, περικογχικό οίδημα, τριχίαση\*, διστιχίαση, κύστη της ίριδας\*§, εντοπισμένη δερματική αντίδραση στα βλέφαρα, σκούρα χρώση του δέρματος των βλεφάρων ψευδοπεμφιγοειδές του οφθαλμικού επιπεφυκότα\*§ | Περικογχικές και βλεφαρικές μεταβολές που οδηγούν σε εμβάθυνση των βλεφαρικών αυλακώσεων |
| *Καρδιακές διαταραχές* |  |  | Στηθάγχη, αίσθημα παλμών\* |  | Ασταθής στηθάγχη |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* |  |  | Άσθμα\*, δύσπνοια\* | Έξαρση άσθματος |  |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |  |  | Εξάνθημα | Κνησμός |  |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* |  |  | Μυαλγία\*, αρθραλγία\* |  |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* |  |  | Θωρακικό άλγος\* |  |  |

\*Ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) φαρμάκου που αναγνωρίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά

§Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) φαρμάκου εκτιμήθηκε με τη χρήση του «Κανόνα των 3»

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις ασβέστωσης του κερατοειδούς σε συσχέτιση με τη χρήση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν φωσφορικά σε ορισμένους ασθενείς με σημαντικά κατεστραμμένους κερατοειδείς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δεν παρέχονται πληροφορίες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δύο βραχυπρόθεσμες κλινικές δοκιμές (≤ 12 εβδομάδες), που συμπεριέλαβαν 93 (25 και 68) παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με αυτό των ενηλίκων και δεν εντοπίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα βραχυπρόθεσμα προφίλ ασφαλείας σε διαφορετικές παιδιατρικές υποομάδες ήταν επίσης παρόμοια (βλέπε παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό από ότι στων ενηλίκων, ήταν: ρινοφαρυγγίτιδα και πυρεξία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Εκτός από τον οφθαλμικό ερεθισμό και την υπεραιμία του επιπεφυκότα καμία άλλη οφθαλμική παρενέργεια δεν έχει παρατηρηθεί από υπερδοσολογία με latanoprost.

Σε περίπτωση που το Visiolatan ληφθεί τυχαία από το στόμα οι εξής πληροφορίες μπορεί να προβούν χρήσιμες: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 125 μικρογραμμάρια latanoprost. Πάνω από το 90% μεταβολίζεται κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης μέσω του ήπατος. Η ενδοφλέβια έγχυση 3 μικρογραμμαρίων/kg σε υγιείς εθελοντές προκάλεσε διάμεσες συγκεντρώσεις πλάσματος 200 φορές υψηλότερες σε σχέση με αυτές κατά την κλινική θεραπεία και δεν προκάλεσε συμπτώματα, ωστόσο η δόση των 5,5-10 μικρογραμμαρίων/kg προκάλεσε ναυτία, κοιλιακό πόνο, ζάλη, κόπωση, εξάψεις και εφίδρωση. Σε πιθήκους η latanoprost έχει εγχυθεί ενδοφλεβίως σε δόσεις μέχρι 500 μικρογραμμάρια/kg χωρίς σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η ενδοφλέβια χορήγηση της latanoprost σε πιθήκους έχει συσχετισθεί με παροδικό βρογχόσπασμο. Ωστόσο, σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας βρογχικό άσθμα, η latanoprost δεν προκάλεσε βρογχόσπασμο όταν εφαρμόσθηκε τοπικά στους οφθαλμούς σε δόση επτά φορές την κλινική δόση της Latanoprost.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Visiolatan, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μειωτικά, ανάλογα προσταγλανδίνης, κωδικόςATC: S01EE01

Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία latanoprost, ανάλογο της προσταγλανδίνης F2α, είναι εκλεκτικός αγωνιστής υποδοχέων prostanoid FP που μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης στον άνθρωπο αρχίζει περίπου τρεις μέχρι τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση και το μέγιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται μετά από 8-12 ώρες. Η μείωση της πίεσης διατηρείται για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών.

Μελέτες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι ο κυριότερος μηχανισμός της δράσης του είναι η αυξημένη ραγοειδοσκληρική εκροή, αν και κάποια αύξηση στην ευκολία της εκροής (μείωση στην αντίσταση της εκροής) έχει αναφερθεί στον άνθρωπο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Από βασικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η latanoprost είναι αποτελεσματική ως μονοθεραπεία. Επιπλέον, έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, για τη διερεύνηση της χρήσης σε συνδυασμό. Αυτές περιλαμβάνουν μελέτες από τις οποίες φαίνεται ότι η latanoprost είναι αποτελεσματική σε συνδυασμό με βήτα-αδρενεργικούς ανταγωνιστές (timolol). Βραχυχρόνιες μελέτες (διάρκειας 1 ή 2 εβδομάδων) υποδηλώνουν ότι η δράση της latanoprost είναι προσθετική σε συνδυασμό με αδρενεργικούς αγωνιστές (dipivalyl epinephrine), αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (acetazolamide) και τουλάχιστον μερικώς προσθετική με χολινεργικούς αγωνιστές (pilocarpine).

Από κλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η latanoprost δεν εμφανίζει σημαντική επίδραση στην παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση της latanoprost στον αιματο-υδατοειδικό φραγμό.

Η latanoprost εμφάνισε αμελητέα ή καμία δράση στην ενδοφθάλμια αιματική κυκλοφορία όταν χρησιμοποιήθηκε στην κλινική της δόση και μελετήθηκε σε πιθήκους. Ωστόσο, ήπια έως μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα ή του επισκληρίου μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας.

Η χρόνια θεραπεία με latanoprost σε οφθαλμούς πιθήκων που είχαν υποστεί εξωπεριφακική αφαίρεση του φακού δεν επηρέασε τα αμφιβληστροειδικά αιμοφόρα αγγεία, όπως διαπιστώθηκε με αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη.

Η latanoprost δεν προκάλεσε διαρροή φλουορεσεΐνης στο οπίσθιο τμήμα σε ψευδοφακικούς ανθρώπινους οφθαλμούς στη διάρκεια βραχυχρόνιας θεραπείας.

Σε κλινικές δόσεις η latanoprost δεν βρέθηκε να έχει κανένα σημαντικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα στο καρδιαγγειακό ή στο αναπνευστικό σύστημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα της latanoprost σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≤18 ετών απεδείχθη σε μία 12 εβδομάδων, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη της latanoprost σε σύγκριση με timolol, σε 107 ασθενείς διαγνωσμένους με οφθαλμική υπερτονία και παιδιατρικό γλαύκωμα. Τα νεογνά ήταν απαραίτητο να είχαν ηλικία κύησης τουλάχιστον 36 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν είτε latanoprost 50 mcg/ml μία φορά ημερησίως ή timolol 0,5% (ή εναλλακτικά 0,25% για άτομα ηλικίας μικρότερης των 3 ετών) 2 φορές ημερησίως. Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης. Οι μέσες τιμές μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης στις ομάδες της latanoprost και timolol ήταν παρόμοιες. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν (ηλικίας 0 έως <3 ετών, 3 έως <12 ετών και 12 έως 18 ετών) η μέση μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης την Εβδομάδα 12, στην ομάδα της latanoprost, ήταν παρόμοια με αυτή της ομάδας της timolol. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην ηλικιακή ομάδα 0 - < 3 ετών βασίστηκαν μόνο σε 13 ασθενείς για τη latanoprost και δεν απεδείχθη σχετική αποτελεσματικότητα από τους 4 ασθενείς που εκπροσωπούσαν την ηλικιακή ομάδα 0 - < 1 ετών στην παιδιατρική κλινική μελέτη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για πρόωρα νήπια (με ηλικία κύησης μικρότερη των 36 εβδομάδων).

Οι μειώσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης στους ασθενείς της υποομάδας με πρωτοπαθές συγγενές/παιδικό γλαύκωμα (PCG) ήταν παρόμοιες μεταξύ της ομάδας της latanoprost και της ομάδας της timolol. Η υποομάδα με μη-πρωτοπαθές συγγενές γλαύκωμα (Non-PCG) (π.χ. νεανικό γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, αφακικό γλαύκωμα) εμφάνισε παρόμοια αποτελέσματα με την υποομάδα του πρωτοπαθούς συγγενούς γλαυκώματος.

Η επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση παρατηρήθηκε μετά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας (βλέπε Πίνακα) και διατηρήθηκε καθ’ όλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης, όπως στους ενήλικες.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Πίνακας: Μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (mmHg), την Εβδομάδα 12, ανά ομάδα ενεργούς θεραπείας και διάγνωση κατά την έναρξη** | | | | |
|  | **Latanoprost**  **N=53** | | **Timolol**  **N=54** | |
| Μέση τιμή έναρξης (SE) | 27,3 (0,75) | | 27,8 (0,84) | |
| Εβδομάδα 12, Mεταβολή από τη Μέση τιμή Έναρξης† (SE) | -7,18 (0,81) | | -5,72 (0,81) | |
| *p*-value έναντι timolol | 0,2056 | | | |
|  | **PCG**  **N=28** | **Non-PCG**  **N=25** | **PCG**  **N=26** | **Non-PCG**  **N=28** |
| Μέση τιμή έναρξης (SE) | 26,5 (0,72) | 28,2 (1,37) | 26,3 (0,95) | 29,1 (1,33) |
| Εβδομάδα 12, Mεταβολή από τη Μέση τιμή Έναρξης† (SE) | -5,90 (0,98) | -8,66 (1,25) | -5,34 (1,02) | -6,02 (1,18) |
| *p*-value έναντι timolol | 0,6957 | 0,1317 |  |  |

SE: τυπικό σφάλμα (standard error).

†Προσαρμοσμένη εκτίμηση, βασισμένη σε μία ανάλυση μοντέλου συμμεταβλητότητας (ANCOVA).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η latanoprost (μοριακό βάρος 432,58) είναι προφάρμακο ισοπροπυλικού εστέρα το οποίο είναι αδρανές ως έχει, αλλά μετά από υδρόλυση στο οξύ της latanoprost καθίσταται βιολογικά δραστική.

Το προφάρμακο εμφανίζει καλή απορρόφηση μέσω του κερατοειδούς χιτώνα και ολόκληρη η δραστική ουσία που εισέρχεται στο υδατοειδές υγρό υδρολύεται κατά τη διάρκεια της διέλευσής του μέσω του κερατοειδούς χιτώνα.

Κλινικές μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο υδατοειδές υγρό επιτυγχάνεται σε διάστημα περίπου δύο ωρών μετά την τοπική χορήγηση. Μετά την τοπική της εφαρμογή σε πιθήκους, η latanoprost κατανέμεται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα, στους επιπεφυκότες και στα βλέφαρα. Μόνον ελάχιστες ποσότητες της δραστικής ουσίας φθάνουν στο οπίσθιο τμήμα.

Δεν πραγματοποιείται σχεδόν καθόλου μεταβολισμός του οξέος της latanoprost στον οφθαλμό. Ο κυριότερος μεταβολισμός λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι 17 λεπτά στον άνθρωπο. Οι κυριότεροι μεταβολίτες, οι μεταβολίτες 1,2-dinor και 1,2,3,4-tetranor ασκούν ελάχιστη ή καθόλου βιολογική δράση σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε πειραματόζωα και απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία ανοιχτής επισήμανσης μελέτη φαρμακοκινητικής των συγκεντρώσεων του οξέος της latanoprost στο πλάσμα, διεξήχθη σε 22 ενήλικες και 25 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από τη γέννηση έως < 18 ετών) με οφθαλμική υπερτονία και γλαύκωμα. Όλες οι ηλικιακές ομάδες έλαβαν θεραπεία με latanoprost 50 mcg/ml, μία σταγόνα ημερησίως, σε κάθε οφθαλμό, για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Η συστηματική έκθεση του οξέος της latanoprost ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας 3 έως < 12 ετών και 6 φορές υψηλότερη σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών, σε σύγκριση με ενήλικες, αλλά διατηρήθηκε ένα μεγάλο εύρος ασφαλείας αναφορικά με συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.9). Ο μέσος χρόνος για την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα ήταν 5 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης, για όλες τις ηλικιακές ομάδες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής στο πλάσμα ήταν σύντομος (< 20 λεπτά), παρόμοιος για παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς και δεν είχε ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση του οξέος της latanoprost στη συστηματική κυκλοφορία, σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η οφθαλμική καθώς και η συστηματική τοξικότητα της latanoprost έχει διερευνηθεί σε πολλά είδη πειραματόζωων. Σε γενικές γραμμές, η latanoprost εμφανίζει καλή ανοχή με περιθώριο ασφάλειας μεταξύ της κλινικής οφθαλμικής δόσης και συστηματικής τοξικότητας τουλάχιστον 1.000 φορές. Έχει καταδειχθεί ότι υψηλές δόσεις latanoprost, περίπου 100 φορές την κλινική δόση/kg βάρους σώματος, που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε μη αναισθητοποιημένους πιθήκους, αυξάνουν την ταχύτητα της αναπνοής, αντανακλώντας πιθανώς σε κάποια μικρής διάρκειας βρογχόσπασμο. Σε μελέτες που διεξάχθηκαν με latanoprost σε πειραματόζωα δεν καταδείχθηκαν ιδιότητες ευαισθητοποίησης.

Κανένα τοξικό αποτέλεσμα στον οφθαλμό δεν διαπιστώθηκε με δόσεις μέχρι και 100 μικρογραμμαρίων/οφθαλμό/ημέρα σε κουνέλια ή σε πιθήκους (η κλινική δόση είναι περίπου 1,5 μικρογραμμάρια/οφθαλμό/ημέρα). Ωστόσο, σε πιθήκους, καταδείχθηκε ότι η latanoprost προκαλεί αυξημένη χρώση της ίριδας.

Ο μηχανισμός της αυξημένης χρώσης φαίνεται να είναι η διέγερση της παραγωγής μελανίνης σε μελανοκύτταρα της ίριδας. Δεν έχουν παρατηρηθεί εκφυτικές (παραγωγικές) μεταβολές. Η αλλαγή στο χρώμα της ίριδας μπορεί να είναι μόνιμη.

Σε μελέτες χρόνιας οφθαλμικής τοξικότητας η χορήγηση latanoprost σε δοσολογία 6 mcg/οφθαλμό/ημέρα έχει επίσης καταδειχθεί ότι εντείνει την αύξηση της μεσοβλεφάριας σχισμής. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναστρέψιμο και παρατηρείται σε δόσεις υψηλότερες από το επίπεδο της κλινικής δόσης. Το αποτέλεσμα αυτό δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο.

Η latanoprost βρέθηκε αρνητική σε δοκιμασίες αντίστροφης μετάλλαξης σε βακτηρίδια, σε μετάλλαξη γονιδίων σε λέμφωμα ποντικού και σε δοκιμασία μικροπυρήνα ποντικού. Παρατηρήθηκαν in vitro χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με προσταγλανδίνη F2α, προσταγλανδίνη που βρίσκεται στη φύση, και το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η επίδραση αυτή είναι ταξική (CLASS EFFECT).

Επιπρόσθετες μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης σε in vitro/in vivo μη προγραμματισμένη σύνθεση DΝΑ σε αρουραίους ήταν αρνητικές και δείχνουν ότι η latanoprost δεν εμφανίζει μεταλλαξιογόνο δυναμικό. Οι μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντίκια και αρουραίους ήταν αρνητικές.

Έχει βρεθεί ότι η latanoprost δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών πειραματόζωων. Στη μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους δεν παρατηρήθηκε καμία εμβρυοτοξικότητα σε ενδοφλέβιες δόσεις (5, 50 και 250 mcg/kg/ημέρα) latanoprost. Ωστόσο, η latanoprost προκάλεσε εμβρυοθανατηφόρα αποτελέσματα σε κουνέλια σε δόσεις 5 mcg/kg/ ημέρα και υψηλότερες.

Η δόση των 5 mcg/kg/ημέρα (περίπου 100 φορές την κλινική δόση) προκάλεσε σημαντική εμβρυοτοξικότητα που χαρακτηρίσθηκε από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αργοπορημένης απορρόφησης και αποβολής καθώς και από μειωμένο βάρος του εμβρύου.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις για δυνατότητα πρόκλησης τερατογένεσης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Macrogolglycerol hydroxystearate 40

Sodium chloride

Disodium edetate

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

Anhydrous disodium phosphate

Hydrochloric acid or/and Sodium hydroxide (για τη ρύθμιση του pH)

Water for injections

**6.2 Ασυμβατότητες**

Από *in vitro* μελέτες έχει καταδειχθεί ότι προκαλείται κατακρήμνιση όταν οφθαλμικές σταγόνες που περιέχουν θειομερσάλη αναμειχθούν με latanoprost. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα του είδους αυτού, οι οφθαλμικές σταγόνες θα πρέπει να χορηγούνται σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον πέντε λεπτών.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

4 εβδομάδες μετά το πρώτο άνοιγμα. Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες διατήρησης.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

DK/H/2754/001/DC

Το Visiolatan διατίθεται ως διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα 2,5 mL, που αντιστοιχεί σε περίπου 80 σταγόνες διαλύματος, σε ένα χάρτινο κουτί που περιέχει ένα λευκό περιέκτη (HDPE) πολλαπλών δόσεων των 5 mL, με αντλία (PP, HDPE, LDPE) και πορτοκαλί κύλινδρο πιέσεως και πώμα (HDPE).

DK/H/2755/001/DC

Το Visiolatan διατίθεται ως διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα 2,5 mL, που αντιστοιχεί σε περίπου 80 σταγόνες διαλύματος, σε ένα χάρτινο κουτί που περιέχει ένα λευκό περιέκτη (HDPE) πολλαπλών δόσεων των 5 mL, με αντλία (PP, HDPE, LDPE) και πράσινο κύλινδρο πιέσεως και πώμα (HDPE).

Μεγέθη συσκευασίας: 1 ή 3 φιαλίδια διαλύματος των 2,5 mL

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmaswiss Ceska Republika s.r.o.

Τσεχία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<ΜΜ/ΕΕΕΕ>

<ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ>

<**{**ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ