

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xaloptic Free, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: fosforany.

Każdy ml roztworu zawiera 6,3 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Roztwór jest bezbarwnym, przezroczystym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Wskazaniem do zastosowania produktu u dzieci i młodzieży jest zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz jaskra wieku dziecięcego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecane jest podawanie 1 kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się podając Xaloptic Free wieczorem.

Nie należy podawać produktu Xaloptic Free 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.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany pigmentacji tęczówki

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

Taką zmianę koloru oka obserwowano przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych.

W badaniach dotyczących latanoprostu początek zmiany następował przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w trakcie drugiego lub trzeciego roku leczenia, zmiany nie pojawiały się po czwartym roku leczenia. Tempo postępowania rozwoju zabarwienia tęczówki zmniejsza się z czasem i jest stabilne przez pięć lat. Nie oceniano efektu zwiększania się pigmentacji po upływie pięciu lat leczenia. W pięcioletnich badaniach otwartych dotyczących bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczówki (patrz punkt 4.8). Zmiana koloru tęczówki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego wynosi od 7 do 85%, przy czym występuje najczęściej u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczówki. U pacjentów z jednorodnym niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów o oczach koloru szarego, zielonego lub brązowego zmiany obserwowane były wyjątkowo rzadko.

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

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

Znamiona ani plamki obecne na tęczówce 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 tęczówki i 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 latanoprostem.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania latanoprostu w jaskrze przewlekłej 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. Latanoprost nie wykazuje wpływu na źrenicę, bądź jest on nieznaczny, jednak nie ma doświadczeń związanych z ostrym atakiem 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 okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując Xaloptic Free u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i należy unikać jego stosowania w przypadkach czynnego zapalenia rogówki wywołanego przez wirusa opryszczki oraz u pacjentów z przebyłym nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki, szczególnie związanym z analogami prostaglandyn.

Donoszono o przypadkach obrzęku płamki (patrz punkt 4.8) zwłaszcza u pacjentów z afakią, u pacjentów z pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i zamknięcie naczyń żylnych siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakią, u pacjentów z pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowej postaci obrzęku płamki.

Xaloptic Free powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi skłonnościami do występowania zapalenia tęczówki / zapalenia błony naczyniowej oka.

Dotychczasowe doświadczenie w zakresie stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową jest ograniczone, ale wystąpiło kilka przypadków nasilenia objawów astmy i (lub) duszności po wprowadzeniu latanoprostu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów chorych na astmę do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, 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.

Latanoprost może powodować stopniową zmianę barwy rzęs i włosów meszkowych w leczonym oku i w jego otoczeniu; zmiany te obejmują zwiększenie długości, grubości, zabarwienia, ilości rzęs lub włosów i zmiany kierunku wyrastania rzęs. Zmiany w rzęsach są odwracalne po przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia 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 (ang. *Primary Congenital Glaucoma*), leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomia, goniotomia) pozostaje leczeniem pierwszoplanowym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o występowaniu paradoksalnych reakcji podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów lub pochodnych prostaglandyn.

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 kobiet nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalnie niebezpieczny farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego produktu Xaloptic Free nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Dlatego też produktu Xaloptic Free 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

Xaloptic Free wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijające nieostre widzenie. Dopóki objawy te nie ustąpią pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W otwartym, pięcioletnim badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu wykazano, że u 33% pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku są zazwyczaj przemijające i pojawiają się po zastosowaniu produktu leczniczego.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została podzielona na następujące kategorie:

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 ($< 1/10\,000$);

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Rzadko:</i>	opryszczkowe zapalenie rogówki*§
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Niezbyt często:</i>	bóle głowy*, zawroty głowy*
Zaburzenia oka	<i>Bardzo często:</i>	zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (pieczenie, uczucie piasku w oczach, świąd, kłujący

		ból, uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs i włosów mieszkowych (wydłużenie, pogrubienie, zmiana koloru, zwiększenie ilości rzęs)
	<i>Często:</i>	punkcikowate zapalenie rogówki, w większości niedające objawów; zapalenie brzegów powiek; ból oczu, światłowstręt; zapalenie spojówek*
	<i>Niezbyt często:</i>	obrzęk powiek; zespół suchego oka; zapalenie rogówki*; niewyraźne widzenie; obrzęk płamki, w tym torbielowaty obrzęk płamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*
	<i>Rzadko:</i>	zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*; ubytki rogówki; obrzęk okołoooczodołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs*; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych (<i>distichiasis</i>); torbiel na tęczówce*§; miejscowe reakcje skórne na powiekach; ciemnienie skóry powiek; pęcherzyca rzekoma*§
	<i>Bardzo rzadko:</i>	zmiany w okolicy okołoooczodołowej i zmiany powiek, prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i>	dusznica bolesna; kołatanie serca*
	<i>Bardzo rzadko:</i>	niestabilna dusznica bolesna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często:</i>	astma*; duszność*
	<i>Rzadko:</i>	zaostrenie astmy
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Niezbyt często:</i>	nudności*, wymioty*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często:</i>	wysypka
	<i>Rzadko:</i>	świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i>	bóle mięśni*; bóle stawów*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Niezbyt często:</i>	ból w okolicy klatki piersiowej*

* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu
§ Częstość działań niepożądanych oszacowana zgodnie z 'Zasadą 3'

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

c. Opis wybranych działań niepożądanych
Brak informacji.

d. Dzieci i młodzież

W dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), z udziałem 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania leku przez krótki okres w różnych populacjach dzieci i młodzieży, także były podobne (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane występujące częściej w populacji dzieci i młodzieży w porównaniu z populacją osób dorosłych to: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz gorączka.

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z udziałem 115 pacjentów profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem zgłaszanym w poprzednich badaniach u dzieci i młodzieży, i nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Poza podrażnieniem i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych objawów przedawkowania latanoprostu.

Leczenie

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu Xaloptic Free, mogą być przydatne następujące informacje:

Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka od 5,5 do 10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małąp dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

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

W przypadku przedawkowania latanoprostu stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne; leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyn;
kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania

Substancja czynna - latanoprost, analog prostaglandyny F_{2α}, jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągana jest po 8 do 12 godzinach. 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 agonistami 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).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 znaczącego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Podczas stosowania miejscowego może dojść jednak do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia spojówek lub nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwała terapia latanoprestem u małp poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki nie wywierała wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Stosując latanoprost w dawkach leczniczych nie zaobserwowano by wywierał on jakiegokolwiek istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

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

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku ≤ 18 lat wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślepą 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 µg/ml raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dla pacjentów poniżej 3. roku życia) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) po 12 tygodniach

leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) 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 u pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną/niemowlęcą (PCG) było zbliżone w grupach leczonych latanoprostem i tymololem. W podgrupach pacjentów z jaskrą innego typu niż PCG (np. z młodzieńczą jaskrą otwartego kąta, jaskrą w bezsoczewkowości) uzyskano wyniki podobne jak w grupie z jaskrą pierwotną wrodzoną.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia (patrz tabela) i utrzymywał się on przez 12 tygodni badania, tak jak u osób dorosłych.

Tabela: Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (mmHg) w 12 tygodniu leczenia oraz rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji				
	Latanoprost n=53		Tymolol n=54	
Wartość początkowa ciśnienia wewnątrzgałkowego (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12 tygodniu leczenia † (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
poziom istotności (p) vs. tymolol	0,2056			
	PCG n=28	Inny typ niż PCG n=25	PCG n=26	Inny typ niż PCG 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 (p) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

[†] Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

Dwa nieinterwencyjne (NI) długoterminowe badania dotyczące bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu latanoprostu (PASS) zostały zaprojektowane w celu określenia częstości występowania zmian hiperpigmentacyjnych oka w okresie łącznie 10 lat obserwacji poprzez połączenie danych zebranych podczas badania trwającego 3 lata oraz przedłużonego 7-letniego badania obserwacyjnego, przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z jaskrą lub podwyższonym IOP. Łącznie 115 pacjentów zostało przeniesionych z badania macierzystego i stanowiło część pełnego zestawu analitycznego (FAS). Pacjenci kwalifikujący się do badania (<18 lat) zostali podzieleni na 3 grupy: 76 pacjentów w grupie latanoprostu (stałe leczone latanoprostem przez ≥1 miesiąc); 1 pacjent w grupie analogów prostaglandyn innych niż latanoprost (PGA) (stałe leczone PGA innymi niż latanoprost przez ≥1 miesiąc); oraz 38 pacjentów w grupie nieleczonej PGA (nieleczonych w sposób ciągły żadnym PGA przez ≥1 miesiąc). Wyniki badania wykazały, że zmiany hiperpigmentacyjne oka zaobserwowano tylko u niewielkiej liczby pacjentów w obu grupach leczenia, z większą częstością w grupie eksponowanej na latanoprost niż w grupie nieeksponowanej na PGA.

Wskaźniki hiperpigmentacji rzęs wynosiły 4,5% vs 0%, a wskaźniki hiperpigmentacji tęczówki wynosiły 6,0% vs 3,0% odpowiednio w grupie narażonej na latanoprost i grupie nienarażonej na PGA. Wskaźniki występowania (na 100 pacjentolat) zmian hiperpigmentacyjnych w oku były niskie i porównywalne w obu grupach leczenia: wydłużenie rzęs 2,53 w porównaniu z 3,35, hiperpigmentacja tęczówki 0,92 w porównaniu z 0,42 i hiperpigmentacja rzęs: 0,69 w porównaniu z brakiem.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Latanoprost (m.cz. 432,58) jest nieaktywnym estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego staje się biologicznie aktywny.

Ester dobrze wchłania się poprzez rogówkę i jest w całości hydrolizowany podczas przenikania przez nią.

Dystrybucja

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej jest osiągane po około 2 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.

Biotransformacja i eliminacja

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w surowicy 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 (lub nie są w ogóle) czynne biologicznie i są wydalane głównie w moczu.

Dzieci i młodzież

W badaniu otwartym, oceniającym farmakokinetykę, mierzono stężenie kwasu latanoprostowego w osoczu u 22 pacjentów dorosłych oraz u 25 dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do <18 lat) z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz z jaskrą. We wszystkich grupach wiekowych stosowano latanoprost 50 µg/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). 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 oraz 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

Toksyczność ogólna jak i dotycząca oka była badana na wielu gatunkach zwierząt. Latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo jest co najmniej 1000-krotny.

Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/kg masy ciała, podawane dożylnie niezniczulonym 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 mikrogramów/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 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 teście mutacji powrotnych u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojąderkowym u myszy.

Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro*. Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F_{2α}, 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 leku. 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 mc./dobę) nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg mc./dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 mikrogramów/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 masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenne leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Disodu fosforan bezwodny

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W badaniach *in vitro* odnotowano wytrącenie się osadu podczas jednoczesnego stosowania kropli zawierających tiomersal i latanoprost. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania leków zawierających te substancje należy zachować co najmniej 5 minutowy odstęp między ich zakropleniem.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu saszetki: 7 dni

Zawartość pojemnika jednodawkowego użyć natychmiast po jego otwarciu. Pojemnik jednodawkowy po użyciu należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Po pierwszym otwarciu saszetki: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu opakowania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik jednodawkowy (0,2 ml) typu BFS z LDPE.

Blister miękki zawierający 5 pojemników jednodawkowych, w saszetce z folii PET/Aluminium/PE.

Saszetka umieszczona w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

15, 30, 45, 60, 90, 120 pojemników jednodawkowych po 0,2 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22424

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.05.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.10.2019 r.

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

15.08.2026 r.