

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Latanoprost Arrow, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.  
2,5 ml butelka kropli do oczu zawiera 125 mikrogramów latanoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 0,2 mg chlorku benzalkoniowego/ml kropli do oczu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).  
Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Zaleca się podawanie jednej kropli do oka lub obydwu oczu objętych procesem chorobowym raz na dobę. Najlepszy efekt osiągnąć jest przy stosowaniu produktu Latanoprost Arrow wieczorem.

Podawanie produktu Latanoprost Arrow nie powinno odbywać się częściej niż raz na dobę, ponieważ udowodniono, że częstsze stosowanie zmniejsza efekt obniżający ciśnienie wewnątrzgałkowe.

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

##### Sposób podawania

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu zmniejszenia możliwego wchłaniania ogólnoustrojowego zaleca się uciskanie woreczka łzowego w kącie przyśrodkowym oka (zamknięcie dróg łzowych) przez jedną minutę. To powinno być wykonane natychmiast po zakropleniu każdej kropli.

Soczewki kontaktowe powinny być usunięte przed wkropleniem leku i mogą być ponownie założone po 15 minutach.

Jeżeli stosowane są inne miejscowe okulistyczne produkty lecznicze, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Latanoprost Arrow krople do oczu może być stosowany u dzieci i młodzieży według takiego samego schematu dawkowania jak u dorosłych. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Krople do oczu zawierające latanoprost mogą stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego barwnika w tęczęwce. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości trwałej zmiany zabarwienia oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii (różnobarwności tęczęwek).

Taką zmianę zabarwienia oka obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach z użyciem latanoprostu początek zmiany występował zazwyczaj w 8. miesiącu leczenia, rzadko w trakcie drugiego lub trzeciego roku i nie zauważono jej po czwartym roku leczenia. Szybkość postępowania przebarwienia tęczęwki zmniejsza się z czasem i efekt ten jest trwały w ciągu 5 lat. Nie oceniano efektu nasilonego przebarwienia po upływie 5 lat. W 5-letnich otwartych badaniach bezpieczeństwa z zastosowaniem latanoprostu przebarwienie tęczęwki wystąpiło u 33% pacjentów (patrz punkt 4.8). Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna lub często klinicznie niezauważalna. U pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru częstość występowania zmiany waha się od 7 do 85%, przy czym największą obserwuje się u pacjentów z żółto-brązowymi tęczęwkami. U pacjentów z jednobarwnymi tęczęwkami koloru niebieskiego nie obserwowano zmiany, a u pacjentów z jednobarwnymi tęczęwkami koloru szarego, zielonego lub brązowego zmianę obserwowano rzadko.

Zmiana koloru spowodowana jest zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki, a nie ze zwiększeniem liczby melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu oczu dotkniętych chorobą, ale zdarza się, że cała tęczęwka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania ilości brązowego barwnika w tęczęwce. Do chwili obecnej w badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnego związku z wystąpieniem działań niepożądanych czy zmian patologicznych.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwce nie ulegają zmianie w trakcie leczenia. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania barwnika w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka. Na podstawie wyników 5-letniego doświadczenia klinicznego stwierdzono, że zwiększona pigmentacja tęczęwki nie wywiera żadnych klinicznie ujemnych następstw i jeśli nastąpi, stosowanie latanoprostu można kontynuować. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli wymaga tego stan kliniczny leczenie należy przerwać.

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu latanoprostu w przewlekłej jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, jaskrze z otwartym kątem przesączania u pacjentów z pseudofakią i w jaskrze

barwnikowej. Brakuje doświadczenia w stosowaniu latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych gałki ocznej. Latanoprost nie działa lub działa w minimalnym stopniu na źrenicę, jednak dotychczas brak jest doświadczenia ze stosowaniem w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Dlatego do czasu uzyskania większego doświadczenia zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania latanoprostu w tych stanach chorobowych.

Istnieją ograniczone dane na temat stosowania latanoprostu w okresie okołoperacyjnym zabiegu chirurgicznego zaćmy. U tych pacjentów latanoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Latanoprost należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i unikać jego stosowania w przypadku aktywnego opryszczkowego zapalenia rogówki oraz u pacjentów z nawrotowym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie szczególnie związanym ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

W trakcie leczenia latanoprestem obserwowano obrzęk płamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana torebką tylną soczewki lub z soczewkami przedniokomorowymi, jak również pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki (pacjenci z retinopatią cukrzycową i z zamknięciem żyły siatkówkowej). Latanoprost powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana torebką tylną soczewki lub z soczewkami przedniokomorowymi, jak również pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki.

Latanoprost powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do wystąpienia zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka.

Istnieje ograniczone doświadczenie u pacjentów z astmą, jednak w trakcie doświadczenia po wprowadzeniu na rynek odnotowano przypadki zaostrzenia astmy i (lub) wystąpienia duszności. Do czasu uzyskania odpowiedniego doświadczenia, pacjentów z astmą należy leczyć z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.8).

Zaobserwowano wystąpienie odbarwienia skóry okolicy oczodołowej, w większości przypadków w populacji Japończyków. Doświadczenie uzyskane z badań wykazuje, że odbarwienie skóry okolicy oczodołowej nie jest trwałe i w niektórych przypadkach cofa się w trakcie kontynuowania leczenia latanoprestem.

Latanoprost może stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów meszkowych leczonego oka oraz jego okolic; zmiany te dotyczą zwiększonej długości, grubości, zabarwienia rzęs lub włosów i wadliwego ustawienia rzęs. Zmiany w wyglądzie rzęs są odwracalne po przerwaniu leczenia.

Produkt leczniczy Latanoprost Arrow, zawiera chlorek benzalkoniowy, często stosowany jako konserwant w produktach oftalmologicznych. Donoszono iż chlorek benzalkoniowy powoduje powierzchniową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię; może powodować podrażnienie oka i odpowiada za odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. U pacjentów z zespołem suchego oka oraz upośledzeniem rogówki w przypadku częstego lub długotrwałego podawania produktu Latanoprost Arrow należy prowadzić ścisłą obserwację. Chlorek benzalkoniowy może osadzać się na soczewkach kontaktowych, które należy zdjąć przed zastosowaniem produktu leczniczego Latanoprost Arrow ale można je ponownie założyć po 15 minutach (patrz punkt 4.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w grupie wiekowej poniżej pierwszego roku życia (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

U dzieci w wieku od 0 do 3 lat, u których głównie rozwija się jaskra pierwotna wrodzona (PCG, ang. *Primary Congenital Glaucoma*), w pierwszej kolejności stosuje się leczenie chirurgiczne (np. trabekulotomię/goniotomię).

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu u dzieci.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie są dostępne ostateczne dane interakcji produktu leczniczego.

Odnotowano przypadki wystąpienia paradoksalnego zwiększenia ciśnienia śródgałkowego podczas równoczesnego stosowania do oka dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego też nie zaleca się stosowania dwóch lub więcej prostaglandyn, jak również analogów czy pochodnych prostaglandyn.

##### *Dzieci i młodzież*

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnego wpływu latanoprostu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

##### Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży nie zostało potwierdzone. Potencjalnie ma on niebezpieczne działanie na przebieg ciąży, płód lub noworodka. Dlatego nie należy stosować latanoprostu w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Ponieważ latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki, nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią lub karmienie piersią należy przerwać.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu może wystąpić przemijające zaburzenie ostrości widzenia.

Do czasu ustąpienia objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. W 5-letnich otwartych badaniach bezpieczeństwa stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiło przebarwienie tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące oczu są zazwyczaj przemijające i występują w czasie podawania dawki leku.

Działania niepożądane sklasyfikowane są na podstawie częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

Częstość nieznana: opryszczkowe zapalenie rogówki.

##### **Zaburzenia oka:**

Bardzo często:	zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówki, podrażnienie gałki ocznej (uczucie pieczenia, piasku w oku, kłucia i obecności ciała obcego w oku); zmiany dotyczące rzęs i włosów meszkowych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja i liczba) (przeważająca większość przypadków dotyczy populacji Japończyków).
Często:	przemijające punktowe nadżerki nabłonka, w większości przypadków bezobjawowe; zapalenie brzegów powiek; ból oka.
Niezbyt często:	obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki; nieostre widzenie; zapalenie spojówek.
Rzadko:	zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej oka (większość przypadków dotyczy pacjentów z współwystępującymi czynnikami predysponującymi); obrzęk płamki; objawowy obrzęk i nadżerki rogówki; obrzęk okolicy okołoooczodołowej; zmiany kierunku wyrastania rzęs, niekiedy powodujące podrażnienie oka; dodatkowy rząd włosków przy ujściu gruczołów Meiboma ( <i>distichiasis</i> -dwurzędność rzęs), światłowstręt.
Bardzo rzadko:	zmiany wokół oczu i powieki, powodujące pogłębienie się bruzdy powieki.
Częstość nieznana:	torbiel tęczówki.

**Zaburzenia układu nerwowego:**

Częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy.

**Zaburzenia serca:**

Bardzo rzadko: zaostrenie objawów dławicowych u pacjentów z dławicą piersiową.

Częstość nieznana: kołatanie serca.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Rzadko: astma oskrzelowa, zaostrenie astmy oskrzelowej i duszność.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Niezbyt często: wysypka skórna.

Rzadko: miejscowe reakcje skórne powiek; ściemnienie skóry powiek.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:**

Częstość nieznana: bóle mięśniowe, bóle stawowe.

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej.

Bardzo rzadko donoszono o zwapnieniu rogówki, a u niektórych pacjentów o znacznym uszkodzeniu rogówki, w związku ze stosowaniem zawartego w kroplach do oczu fosforanu.

**Dzieci i młodzież**

W dwóch krótkich badaniach klinicznych (trwających  $\leq 12$  tygodni) obejmujących 93 pacjentów (25 i 68) stwierdzono podobny profil bezpieczeństwa stosowania do profilu bezpieczeństwa stwierdzonego u dorosłych. Nie zaobserwowano nowych zdarzeń niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania produktu przez krótki okres w różnych podgrupach dzieci i młodzieży, również były podobne (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane stwierdzane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych obejmowały zapalenie nosogardzieli oraz gorączkę.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Oprócz objawów podrażnienia oka oraz przekrwienia spojówek nie są znane inne działania niepożądane dotyczące oczu występujące po przedawkowaniu latanoprostu.

Jeśli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: Jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% podlega metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 mikrogramów/kg mc. u zdrowych ochotników spowodował 200-krotny wzrost średniego stężenia w osoczu w porównaniu do leczenia klinicznego, ale nie obserwowano żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 mikrogramów/kg mc. wywoływała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, osłabienie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. Latanoprost podany małpom w dawce do 500 mikrogramów/kg mc. w postaci wlewu dożylnego nie wywoływał żadnych poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Dożylne podanie latanoprostu małpom wiązało się z wystąpieniem u nich przemijającego zwężenia oskrzeli. Jednakże, u pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową, latanoprost podany miejscowo do oka w dawce siedem razy większej niż dawka kliniczna nie wywoływał zwężenia oskrzeli.

W przypadku przedawkowania latanoprostu należy wdrożyć leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny, kod ATC: S01EE01.

Substancja czynna, latanoprost, analog prostaglandyny  $F_{2\alpha}$  jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, prowadzącym do zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u człowieka rozpoczyna się trzy do czterech godzin po podaniu, a efekt maksymalny osiągany jest po ośmiu do dwunastu godzinach. Zmniejszenie ciśnienia utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Badania przeprowadzone na zwierzętach i z udziałem ludzi wykazują, że główny mechanizm działania polega na zwiększeniu przepływu naczyniówkowo-twardówkowego, jakkolwiek u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu).

Badania podstawowe wykazały, że latanoprost jest skuteczny w monoterapii. Ponadto wykonano badania kliniczne skojarzonego stosowania. Objęły one badania, które wskazują, że latanoprost jest skuteczny w połączeniu z antagonistami beta-adrenergicznymi (tymolol). Krótkookresowe badania (1-2 tygodnie) wskazują na addytywne działanie latanoprostu w połączeniu z agonistami adrenergicznymi (dipiwefryna), doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) i co najmniej częściowo addytywny z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej. Nie stwierdzono żadnego wpływu latanoprostu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach na małpach latanoprost w dawkach leczniczych nie wywiera lub wywiera nieznaczny wpływ na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jednakże stosowany miejscowo może powodować łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówki oraz nadtwardówki.

W badaniu z zastosowaniem angiografii fluoresceinowej wykazano, że długotrwałe podawanie latanoprostu do oczu u małp, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na naczynia krwionośne siatkówki.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakcją latanoprost nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Latanoprost w dawkach leczniczych nie wywoływał żadnych istotnych efektów farmakologicznych na układ sercowo-naczyniowy lub oddechowy.

#### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność stosowania latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku 18 lat i poniżej wykazano w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym latanoprost porównywano z tymololem u 107 pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrą wieku dziecięcego. Noworodki włączone do tego badania musiały być urodzone nie wcześniej niż w 36. tygodniu ciąży. Pacjentom podawano latanoprost 0,005% raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie w przypadku pacjentów poniżej 3. roku życia tymolol 0,25%) dwa razy na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności było średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP ang. *Intraocular pressure*) w stosunku do wartości wyjściowych oceniane w 12. tygodniu badania. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprestem i grupie leczonej tymololem było podobne. We wszystkich badanych grupach wiekowych (0 do < 3 lat, od 3 do < 12 lat i od 12 do < 18 lat) średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w 12. tygodniu było podobne w grupie leczonej latanoprestem i grupie leczonej tymololem. Pomimo tego, w badaniu tym dane dotyczące skuteczności w grupie wiekowej 0 do < 3 lat oparto na wynikach uzyskanych tylko u 13 pacjentów leczonych latanoprestem, a u 4 pacjentów stanowiących grupę wiekową 0 do < 1 roku nie wykazano żadnej istotnej skuteczności. Brak danych dotyczących wcześniaków (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży).

Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów w podgrupie z jaskrą pierwotną wrodzoną lub jaskrą noworodków (PCG) było podobne w grupach leczonych latanoprestem i tymololem. W podgrupie bez jaskry pierwotnej wrodzonej lub jaskry noworodków (bez PCG) (czyli w podgrupie z np. jaskrą młodzieńczą otwartego kąta, jaskrą w oku bezsoczewkowym) stwierdzono podobne wyniki do wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną lub jaskrą noworodków.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe widoczny był po pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywał się przez cały 12-tygodniowy okres badania (zobacz tabela), podobnie jak u dorosłych.

<b>Tabela. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (mmHg) w 12. tygodniu leczenia z podziałem na badane grupy i rozpoznanie na początku obserwacji</b>		
	<b>Latanoprost N=53</b>	<b>Tymolol N=54</b>
Wyjściowa średnia (SE)	27.3 (0.75)	27.8 (0.84)
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych stwierdzona w 12. tygodniu leczenia <sup>†</sup> (SE)	-7.18 (0.81)	-5.72 (0.81)

Wartość p wobec tymololu	0.2056			
	<b>PCG N=28</b>	<b>bez PCG N=25</b>	<b>PCG N=26</b>	<b>bez PCG N=28</b>
Początkowa średnia (SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do wartości początkowych stwierdzona w 12. tygodniu leczenia <sup>†</sup> (SE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
Wartość p wobec tymololu	0.6957	0.1317		

SE: błąd standardowy (ang. *Standard error*)

<sup>†</sup> skorygowana wartość szacunkowa oparta na modelu analizy kowariancji (ANCOVA)

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.c.z. 432,58) jest nieaktywnym prolekiem w postaci estru izopropylowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Prolek dobrze wchłania się poprzez rogówkę i cały lek, który dostaje się do cieczy wodnistej hydrolizowany jest podczas przenikania przez rogówkę.

Badania przeprowadzone u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej występuje po około 2 godzinach od podania miejscowego. Po miejscowym podaniu u małą latanoprost dystrybuuje przede wszystkim do przedniego odcinka oka, spojówki i powiek. Tylko nieznaczne ilości leku docierają do tylnego odcinka oka.

W oku kwas latanoprostowy praktycznie nie podlega metabolizmowi. Metabolizm przebiega głównie w wątrobie. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi 17 minut. Podstawowe metabolity, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną w badaniach na zwierzętach 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 (od urodzenia do 18 lat) z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz z jaskrą. We wszystkich grupach wiekowych stosowano latanoprost 0,005%, 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) 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

Zarówno toksyczność oczna jak i układowa latanoprostu została przebadana na kilku gatunkach zwierząt. Latanoprost jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a margines bezpieczeństwa pomiędzy dawką kliniczną stosowaną do oka i toksycznością układową wynosi co najmniej 1 000 razy. Duże dawki latanoprostu, średnio 100-krotnie większe od dawki klinicznej w przeliczeniu na kilogram masy ciała, podane dożylnie małpom niepoddanym anestezji, zwiększały częstość oddechów, prawdopodobnie w wyniku krótkotrwałego zwężenia oskrzeli. W badaniach na zwierzętach latanoprost nie wykazywał właściwości uczulających.



Po podaniu dawek do 100 mikrogramów/oko/dobę królikom lub małpom (dawka lecznicza wynosi średnio 1,5 mikrograma/oko/dobę) nie zaobserwowano żadnych działań toksycznych dla oka. Jednak u małp latanoprost nasilał zabarwienie tęczówki.

Mechanizm nasilania zabarwienia polega prawdopodobnie na stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach tęczówki, bez zmian rozrostowych. Zmiana barwy tęczówki może być trwała.

W długookresowych badaniach toksyczności ocznej podawanie latanoprostu w dawce 6 mikrogramów/oko/dobę powodowało powiększenie szpary powiekowej. To działanie jest odwracalne i występuje przy dawkach większych od dawki leczniczej. Działania tego nie zaobserwowano u ludzi.

Po zastosowaniu latanoprostu w testach mutacji powrotnych u bakterii, mutacji genowych w komórkach chłoniaka mysiego i w testach mikrojąderkowych u myszy uzyskano wyniki ujemne. Zaobserwowano wystąpienie aberracji chromosomowych w badaniach *in vitro* z zastosowaniem limfocytów ludzkich. Stwierdzono, że podobne działanie wywołuje naturalnie występująca prostaglandyna F<sub>2α</sub>, co wskazuje, że jest to działanie specyficzne dla tej grupy związków.

Dodatkowe badania mutagenności *in vitro/in vivo* w teście nieplanowej syntezy DNA u szczurów zakończyły się wynikiem ujemnym i wskazują, że latanoprost nie wywiera działania mutagennego. Wyniki badań rakotwórczości na myszach i szczurach były ujemne.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że latanoprost nie wykazuje żadnego wpływu na płodność samców lub samic. W badaniach embriotoksyczności prowadzonych na szczurach nie zaobserwowano działania uszkodzającego zarodek po podaniu dożylnych dawek latanoprostu (5, 50 i 250 mikrogramów/kg mc. na dobę). Jednakże u królików w dawkach 5 mikrogramów/kg mc. na dobę i wyższych latanoprost wykazywał działanie letalne na zarodek.

Dawka 5 mikrogramów/kg mc. na dobę (w przybliżeniu 100-krotnie większa od dawki leczniczej) wywoływała znaczące działanie toksyczne dla płodu i zarodka, charakteryzujące się zwiększoną resorbcją późną i poronieniem oraz zmniejszeniem masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek 50%  
Sodu chlorek  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwunastowodny  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania leku z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącenie osadu. Jeśli stosowane są takie produkty lecznicze, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między podawaniem leków.

### **6.3 Okres ważności**

Okres ważności: 3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 4 tygodnie.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowań**

Butelka z kroplomierzem LDPE, z zakrętką z HDPE i zabezpieczeniem gwarancyjnym z LDPE.

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

Wielkości opakowań:

1 butelka po 2,5 ml w tekturowym pudełku

3 butelki po 2,5 ml w tekturowym pudełku

6 butelek po 2,5 ml w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 15640

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwiec 2009

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

23 kwiecień 2014