

## 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 o pH około 6,7 i osmolalności około 280 mOsm kg<sup>-1</sup>.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta oraz z nadciśnieniem wewnątrzgałkowym.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Zalecane dawkowanie u pacjentów dorosłych (w tym pacjentów 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 (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

## Sposób podawania

Podanie do oka.

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

### **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**

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.

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 zmianie 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 latanoprostem 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 pseudofakcją 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 afacją, u pacjentów z pseudofakcją 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 afacją, u pacjentów z pseudofakcją z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej 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 (4 pacjentów) 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. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa długoterminowego 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 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 pacjenci nie powinni 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. Tabela zestawienia 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	Rzadko:	opryszczkowe zapalenie rogówki*§
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często:	bóle głowy*, zawroty głowy*
Zaburzenia oka	Bardzo często:	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
<b>Zaburzenia serca</b>	<i>Niezbyt często:</i>	dusznicza bolesna; kołatanie serca*
	<i>Bardzo rzadko:</i>	niestabilna dusznicza bolesna
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<i>Niezbyt często:</i>	astma*; duszność*
	<i>Rzadko:</i>	zaostrenie astmy
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<i>Niezbyt często:</i>	wysypka
	<i>Rzadko:</i>	świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<i>Niezbyt często:</i>	bóle mięśni*; bóle stawów*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<i>Niezbyt często:</i>	ból w okolicy klatki piersiowej*
	<i>Bardzo rzadko:</i>	U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<i>Niezbyt często:</i>	nudności, wymioty

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Brak informacji.

d. Dzieci i młodzież

W dwóch krótkoterminowych badaniach klinicznych ( $\leq 12$  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.

#### 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**

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

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje:

Ponad 90% leku jest metabolizowane 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 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 małą dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małą 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 stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE01

#### Mechanizm działania

Substancja czynna - latanoprost, analog prostaglandyny  $F_{2\alpha}$ , jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP obniżającym ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. U ludzi obniżenie ciśnienia śródgałkowego występuje po około 3 do 4 godzinach od podania, a maksymalna skuteczność osiągnana jest po 8 do 12 godzinach. Obniżone ciśnienie śródgałkowe 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 pseudofakiją 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.

### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży w wieku  $\leq 18$  lat wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślepą próbą, porównującego latanoprost z tymololem, w grupie 107 pacjentów z nadciśnieniem śródgałkowym oraz jaskrą wieku dziecięcego. W przypadku noworodków wymagano, aby były one urodzone co najmniej po 36. tygodniu ciąży. Pacjenci otrzymywali latanoprost 0,005% raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dla pacjentów poniżej 3. roku życia) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania w zakresie skuteczności było obniżenie ciśnienia śródgałkowego (IOP) po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) w grupie leczonej latanoprestem i tymololem było zbliżone. Średnie obniżenie ciśnienia śródgałkowego w 12. tygodniu leczenia było zbliżone w grupach leczonych latanoprestem 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 latanoprestem. 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 śródgałkowego u pacjentów z jaskrą pierwotną wrodzoną/niemowlęcą (PCG) było zbliżone w grupach leczonych latanoprestem 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 śródgałkowe zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia (patrz tabela) i utrzymywał się on przez 12 tygodni badania, tak jak u osób dorosłych.

<b>Tabela: Obniżenie ciśnienia śródgałkowego (mmHg) w 12 tygodniu leczenia oraz rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji</b>				
	<b>Latanoprost n=53</b>		<b>Tymolol n=54</b>	
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmiana ciśnienia śródgałkowego w stosunku do wartości początkowej, w 12 tygodniu leczenia † (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
poziom istotności ( <i>p</i> ) vs. tymolol	0,2056			
	<b>PCG n=28</b>	<b>Inny typ niż PCG n=25</b>	<b>PCG n=26</b>	<b>Inny typ niż PCG n=28</b>
Wartość początkowa ciśnienia śródgałkowego (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmiana ciśnienia śródgałkowego 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 ( <i>p</i> ) vs. tymolol	0,6957	0,1317		

SE: błąd standardowy średniej.

† Oszacowano na podstawie modelu analizy kowariancji (ANCOVA).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

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 osiągnięte 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

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania leku w surowicy wynosi u ludzi 17 minut.

### Eliminacja

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 śródgałkowym 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) 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<sub>2α</sub>, 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 embrion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy ciała płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenego 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**

05.06.2022 r.