

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.
Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: fosforany.
Każdy ml roztworu zawiera 6,4 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Roztwór jest bezbarwnym, przezroczystym płynem.
pH: 5,5 - 6,5
Osmolalność: 250 - 320 mOsm/kg

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

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

Zalecana dawka to jedna kropla do objętego procesem chorobowym oka (oczu) raz na dobę.
Optymalny efekt uzyskuje się podając latanoprost wieczorem.

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

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

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia wchłaniania substancji czynnej do krwioobiegu, zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego (punktowy ucisk) przez minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Przed podaniem kropli do oczu należy zdjąć soczewki kontaktowe; można je założyć ponownie po 15 minutach.

W przypadku jednoczesnego stosowania innych podawanych do oka produktów leczniczych, należy zachować odstęp co najmniej pięciu minut pomiędzy podaniem kolejnych produktów. Maści do oczu należy stosować na końcu.

Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży:

Można stosować ten sam schemat dawkowania co u osób dorosłych.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Xalofree u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36 tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (4 pacjentów) życia są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie do oka.

Xalofree to sterylny roztwór, który nie zawiera środków konserwujących.

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.

Zmiana koloru oka była obserwowana przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych.

Badania nad latanoprostem wykazały, że początek zmiany ma miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko występuje w drugim lub trzecim roku leczenia, oraz że nie obserwowano zmiany po czterech latach leczenia. Zmiana pigmentacji tęczówki zmniejsza się z czasem i stabilizuje się w okresie 5 lat. Nie oceniano efektu zwiększania się pigmentacji powyżej 5 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 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 zmiana koloru tęczówki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki obecne na tęczówce przed leczeniem nie ulegają zmianom w czasie leczenia. 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 pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka. Latanoprost nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu podczas ostrych napadów jaskry z zamkniętym kątem. W związku z tym, 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 latanoprost u tych pacjentów.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wystąpiło w przeszłości opryszczkowe zapalenie rogówki. Należy unikać stosowania u pacjentów z obecnie występującym opryszczkowym zapaleniem rogówki oraz u pacjentów cierpiących na nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki w szczególności związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.

Istnieją doniesienia o występowaniu obrzęku płamki (patrz punkt 4.8), pojawiał się głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka lub też u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki (pacjenci z retinopatią cukrzycową i niedrożnością żył siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania latanoprostu u pacjentów z afakią, 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.

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

Istnieją ograniczone doświadczenia w zakresie stosowania latanoprostu u pacjentów z astmą oskrzelową, chociaż zgłaszano wystąpienie przypadków zaostrzenia 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 stopniowo zmieniać wygląd rzęs i włosów mieszkowych powieki leczonego oka i jego okolicy, a zmiany te obejmują wydłużenie, pogrubienie, zmianę zabarwienia i ilości rzęs lub włosów oraz nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs. Zmiany te ustępują po zakończeniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku (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 długotrwałego stosowania latanoprostu u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Istnieją doniesienia o występowaniu paradoksalnych reakcji podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu dwóch analogów prostaglandyn. Dlatego nie należy stosować jednocześnie dwóch lub więcej prostaglandyn, ich analogów lub pochodnych.

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 Xalofree nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka matki. Dlatego też produktu Xalofree nie należy stosować u kobiet karmiących piersią lub należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby latanoprost wywierał jakiegokolwiek wpływ na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xalofree wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropieniu może wystąpić przemijające nieostre widzenie. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie może 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

Działania niepożądane są klasyfikowane według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (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:	ból 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 bezobjawowe; 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 obrębie oczodołów i powiek, prowadzące do pogłębienia bruzdy powiekowej
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często:</i>	dławica piersiowa; kołatanie serca*
	<i>Bardzo rzadko:</i>	niestabilna dławica piersiowa
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>	ból mięśni*; ból 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”

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany: 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 leczonych latanoprostem, profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania latanoprostu 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

Objawy

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

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

Jedna butelka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. 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 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.

Leczenie

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 prostaglandyny, kod ATC: S01EE01

Mechanizm działania

Latanoprost jest analogiem prostaglandyny F_{2α}, 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 osiągnięta 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).

Działanie farmakodynamiczne

Kluczowe badania wykazały skuteczność stosowania latanoprostu w monoterapii. Dodatkowo 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. Jakkolwiek podczas stosowania miejscowego może dojść do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia spojówek lub nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwałe leczenie latanoprostem 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.

Dzieci i młodzież

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślełą 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 0,005% raz na dobę lub tymolol 0,5% (lub opcjonalnie 0,25% dla pacjentów poniżej 3 lat) 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 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 (PCG) było zbliżone w grupach leczonych latanoprostem i tymololem. W pozostałych podgrupach pacjentów z jaskrą innego typu niż PCG (np. z młodzieńczą jaskrą otwartego kąta przesączania, jaskrą w bezsoczewkowości) uzyskano wyniki podobne jak w grupie z jaskrą pierwotną wrodzoną.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia (patrz tabela). Efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni badania, co odpowiada obserwacjom 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).

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 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.

Metabolizm

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w obrębie oka. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania produktu w osoczu 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 (o ile w ogóle) czynne biologicznie i są wydalone głównie z moczem.

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 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 leczenia.

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 mc., podawane dożylnie nieznieczulonym małpom powodowały zwiększenie częstości oddechów, odpowiadające prawdopodobnie krótkotrwałemu skurczowi oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano alergizującego działania leku.

W badaniach przeprowadzonych na królikach i małpach nie obserwowano miejscowej toksyczności stosując lek w dawkach do 100 mikrogramów/oko na dobę (dawka lecznicza wynosi około 1,5 mikrogramów/oko na 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 na 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 produktu. Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym 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. na dobę) nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg mc. na dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 mikrogramów/kg mc. na 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 teratogennego produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Polisorbat 80
Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)
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

2,5 ml: 18 miesięcy
7,5 ml: 2 lata

Okres przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego:

2,5 ml: 30 dni
7,5 ml: 90 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie stanowi butelka HDPE z wielodawkowym kroplomierzem z pompką (PP, HDPE, LDPE), wieczkiem z HDPE, a także nakładką ułatwiającą dozowanie (PP), w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

1 butelka po 2,5 ml
1 butelka po 7,5 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 27102

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2022 r.

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