CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xalatan, 50 μg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.

Jedna kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Benzalkoniowy chlorek 0,2 mg/ml jest dodany jako środek konserwujący.
Sodu diwodorofosforan jednowodny 7,70 mg/ml
Disodu wodorofosforan bezwodny 1,55 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xalatan jest wskazany do stosowania u dorosłych (w tym osób starszych) w celu obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Wskazaniem do jego stosowania jest jaskra otwartego kąta oraz nadciśnienie wewnątrzgałkowe.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe (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 produkt Xalatan wieczorem.

Nie należy podawać produktu Xalatan 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 Xalatan, krople do oczu, roztwór może być podawany dzieciom i młodzieży według tego

samego schematu dawkowania co u osób dorosłych. Brak danych dotyczących stosowania produktu Xalatan u noworodków urodzonych przedwcześnie (urodzonych przed 36. tygodniem ciąży). Dane na temat stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku są 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. Soczewki 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
Produkt Xalatan 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.

Takie działanie obserwowane było przede wszystkim u pacjentów o tęczówkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W przebiegu badań z zastosowaniem latanoprostu początek zmian miał miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko w drugim lub trzecim roku, ale nigdy po upływie czterech lat leczenia. Zmiana pigmentacji tęczówki zmniejsza się z czasem i stabilizuje się w okresie 5 lat. Zwiększenie pigmentacji nie było oceniane przez okres dłuższy niż 5 lat. W otwartym, trwającym 5 lat badaniu bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, zmiana zabarwienia tęczówki wystąpiła u 33% pacjentów (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.

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 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. Leczenie produktem Xalatan może być kontynuowane w przypadku wystąpienia tego objawu. Pacjenci powinni być jednak regularnie badani i jeżeli stan kliniczny tego wymaga, należy przerwać leczenie produktem Xalatan.

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 produktu Xalatan w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. Xalatan 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 produktu Xalatan w okresie okołooperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Xalatan u tych pacjentów.

Produkt leczniczy Xalatan 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 plamki (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z afakią, pacjentów z pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów ze znanym ryzykiem torbielowatej postaci obrzęku plamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność żyły siatkówki). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Xalatan u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki.

Xalatan 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 produktu Xalatan u pacjentów z astmą oskrzelową, chociaż zgłaszano wystąpienie przypadków zaostrzenia objawów astmy i (lub) duszności po wprowadzeniu produktu do obrotu. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych, patrz także punkt 4.8.

Obserwowano zmianę zabarwienia skóry w okolicy okołooczodołowej, 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 produktem Xalatan.

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 terapii.

Środek konserwujący
Produkt Xalatan zawiera benzalkoniowy chlorek, powszechnie stosowany środek konserwujący w produktach leczniczych, okulistycznych. Z powodu niewielkiej liczby danych nie ma różnic w profilu działań niepożądanych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Zasadniczo jednak oczy dzieci wykazują silniejszą reakcję na bodźce niż oczy osób dorosłych. Podrażnienie może mieć wpływ na leczenie u dzieci. Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

Soczewki kontaktowe
Ze względu na fakt, że benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez soczewki kontaktowe, przed podaniem produktu Xalatan należy je zdjąć. Soczewki można nałożyć ponownie po upływie 15 minut od podania kropli (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 1 roku 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 dotyczących interakcji z innymi lekami.

W trakcie jednoczesnego podania do oka dwóch analogów prostaglandyn raportowano paradoksalne przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. 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 produktu Xalatan w czasie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalny szkodliwy farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego produktu Xalatan nie należy stosować w czasie ciąży.

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

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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Xalatan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podobnie jak w przypadku innych produktów do oczu, po zakropleniu kropli do oczu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowano reakcje niepożądane związane z narządem wzroku. W otwartym, 5-letnim badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów wystąpiła zmiana pigmentacji tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne reakcje niepożądane związane z narządem wzroku były najczęściej przemijające oraz występowały w trakcie podania.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reakcje niepożądane pogrupowano według następujących częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥1/100 do <1/10**	**Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100**	**Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000**	**Bardzo rzadko <1/10 000**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				opryszczkowe zapalenie rogówki*§	
Zaburzenia układu nerwowego			ból głowy*; zawroty głowy*		
Zaburzenia oka	zwiększenie pigmentacji tęczówki; łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek; podrażnienie oka (uczucie pieczenia, chropowatości, swędzenia, kłucia i wrażenie obecności ciała obcego w oku); zmiany dotyczące rzęs i włosów pierwotnych na powiekach (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie i zwiększenie ilości)	punkcikowate zapalenie rogówki, w większości bezobjawowe; zapalenie powiek; ból oka; światłowstręt; zapalenie spojówek*	obrzęk powiek; suchość oczu; zapalenie rogówki*; zaburzenia widzenia; obrzęk plamki, w tym torbielowaty obrzęk plamki*; zapalenie błony naczyniowej oka*	zapalenie tęczówki*; obrzęk rogówki*; erozja rogówki; obrzęk oczodołowy; zmiany kierunku wyrastania rzęs*; dwurzędowość rzęs; torbiel tęczówki*§; miejscowe reakcje skórne powiek; ciemnienie skóry powiek; pseudopemfigoid *§	zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powiekowej
Zaburzenia serca			dławica piersiowa; kołatanie serca*		niestabilna dławica piersiowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma*; duszność*	zaostrzenie astmy	
Zaburzenia żołądka i jelit			nudności; wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka	świąd	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból mięśni*; ból stawów*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ból w klatce 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 krótkich badaniach klinicznych (≤ 12 tygodni), przeprowadzonych u 93 (25 i 68) dzieci i młodzieży, profil bezpieczeństwa był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych. Profile bezpieczeństwa stosowania leku przez krótki okres w różnych populacjach dzieci i młodzieży także były zbliżone (patrz punkt 5.1). Działania niepożądane występujące częściej w populacji dzieci i młodzieży w porównaniu z populacją osób dorosłych to: zapalenie nosogardzieli 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Poza podrażnieniem i przekrwieniem spojówki nie obserwowano innych objawów przedawkowania produktu.

Leczenie
Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia produktu Xalatan, mogą być przydatne następujące informacje: Jedna buteleczka zawiera 125 µg latanoprostu. Ponad 90% leku jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników przy średnim stężeniu w osoczu 200 razy większym niż podczas leczenia klinicznego nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 µg/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małp, dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 µg/kg nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu u małp 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 produktu Xalatan stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyny
Kod ATC: S01EE01

Substancja czynna produktu Xalatan, latanoprost jest analogiem prostaglandyny F2α, 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 osiągana 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).

Badania wykazały skuteczność stosowania produktu Xalatan 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 anhydrazy węglanowej (acetazolamid) oraz przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilokarpina).

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 spojówki lub nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwała terapia 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 jakikolwiek 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 i poniżej) 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 50 µg/ml 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 śródgałkowego po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie leczonej latanoprostem i tymololem było zbliżone. Średnie obniżenie ciśnienia śródgałkowego 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 < jednego 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, było zbliżone w grupach leczonych latanoprostem i tymololem. W pozostałych podgrupach pacjentów (np. z młodzieńczą jaskrą otwartego kąta przesączania, jaskrą w bezsoczewkowości) uzyskano wyniki podobne do wyników obserwowanych w grupie z jaskrą pierwotną wrodzoną.

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

Tabela: Obniżenie ciśnienia śródgałkowego (mmHg) w 12. tygodniu leczenia oraz rozpoznanie kliniczne na początku obserwacji

	Latanoprost n=53	**Tymolol n=54**
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 (*p*) *vs*. tymolol	0,2056	

	Jaskra pierwotna wrodzona n=28	**Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona n=25**	**Jaskra pierwotna wrodzona n=26**	**Jaskra innego rodzaju niż pierwotna wrodzona n=28**
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 (*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 (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 (stale leczonych latanoprostem przez ≥1 miesiąc); 1 pacjent w grupie analogów prostaglandyn innych niż latanoprost (PGA) (stale leczonych 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 uzyskuje aktywność biologiczną.

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 i eliminacja
Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w obrębie oka. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Okres półtrwania produktu w osoczu 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 (o ile w ogóle) aktywne biologicznie i są wydalane 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 (od urodzenia do 18 lat) z nadciśnieniem śródgałkowym 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

Bezpieczeństwo stosowania latanoprostu, zarówno ogólnoustrojowe jak i miejscowe, było badane na wielu gatunkach zwierząt. Latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego współczynnik bezpieczeństwa, czyli różnica między dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo, wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/kg masy ciała, podawane niezniecznulonym małpom dożylnie 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 mikrograma/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 odwracania mutacji u bakterii, w teście mutacji genowej chłoniaka mysiego oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach limfocytów ludzkich *in vitro*. Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny F2α, 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 μg/kg mc./dobę nie wykazały embriotoksyczności produktu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 μg/kg mc./dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 μg/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 wagi płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek (0,2 mg/ml)
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu wodorofosforan bezwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania kropli do oczu zawierających tiomersal z produktem Xalatan, następowało wytrącanie osadu. W przypadku stosowania takich produktów leczniczych, krople do oczu należy podać w odstępie trwającym co najmniej 5 minut.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem: 2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC. Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki wynosi 4 tygodnie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (5 ml), kroplomierz, biała zakrętka, przezroczysta polietylenowa nasadka zabezpieczająca w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 2,5 ml roztworu kropli do oczu, co odpowiada około 80 kroplom.
Krople dostępne są w opakowaniach zawierających 1 butelkę po 2,5 ml oraz w opakowaniu zawierającym 3 butelki po 2,5 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 4118

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.07.2025