

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xalatan, 0,05 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 ml roztworu kropli do oczu zawiera 0,005 g latanoprostu.
Jedna kropla zawiera w przybliżeniu 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza: Chlorek benzalkonium (0,02 %) – substancja konserwująca.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xalatan obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe. 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

Zalecane dawkowanie u osób dorosłych (w tym u 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 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.

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

Zalecane dawkowanie u dzieci i młodzieży:

Produkt leczniczy Xalatan, krople do oczu 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 (4 pacjentów) są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na latanoprost lub którykolwiek ze składników produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Xalatan może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. 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 tęczęwkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. Początek zmian ma miejsce przeważnie w czasie pierwszych 8 miesięcy leczenia, ale u niewielkiej grupy pacjentów może wystąpić później. W oparciu o wykonywane kolejno zdjęcia, efekt ten obserwowano u 30% pacjentów z grupy leczonej latanoprostem przez cztery lata w ramach badań klinicznych. Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi od 7 do 85%, przy czym występuje najczęściej u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczęwki. 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 tęczęwki i nie wiąże się ze wzrostem ilości melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczęwka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego nasilania brązowej pigmentacji tęczęwki. Do chwili obecnej, na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych, nie dowiedziono, aby zmianie koloru tęczęwki towarzyszyły inne objawy lub zmiany patologiczne.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwce 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 tęczęwki. 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 pseudofakcją oraz jaskrze barwnikowej jest ograniczone. Brakuje obserwacji klinicznych dotyczących stosowania produktu Xalatan w jaskrze zapalnej i neowaskularnej lub w stanach zapalnych oka. 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 okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Xalatan u tych pacjentów.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Xalatan u pacjentów z afakcją, pseudofakcją z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, lub też u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatej postaci obrzęku plamki, patrz także punkt 4.8.

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

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.

Obecnie brak doświadczenia w zakresie stosowania produktu Xalatan u pacjentów z ciężką lub chwiejną astmą. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów 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 produktem Xalatan.

Produkt Xalatan zawiera chlorek benzalkoniowy, powszechnie stosowany środek konserwujący w preparatach okulistycznych, który może jednak powodować keratopatię, toksyczne wrzodziejące zapalenie rogówki lub podrażnienie oka i zmieniać kolor soczewek kontaktowych. U pacjentów z zespołem suchego oka i u pacjentów ze zmianami dotyczącymi rogówki częste lub długotrwałe stosowanie produktu Xalatan wymaga ścisłego monitorowania. Ze względu na fakt, że chlorek benzalkoniowy 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).

Populacja dzieci i młodzieży:

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 długoterminowego stosowania leku u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jednoznacznych danych na temat 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 analogów prostaglandyn.

Populacja dzieci i młodzieży:

Badania dotyczące interakcji były prowadzone 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 farmakologiczny wpływ na przebieg ciąży, płód oraz noworodka. Dlatego produktu Xalatan nie należy stosować w czasie ciąży.

Laktacja

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

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

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropieniu może wystąpić przemijający okres nieostrego widzenia. Do momentu ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowano działania 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 działania niepożądane związane z narządem wzroku były najczęściej przemijające oraz występowały w trakcie podania.

Częstość występowania pogrupowano według następującej klasyfikacji: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (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 spojówek (uczucie pieczenia i chropowatości, swędzenie, klucie, uczucie obecności ciała obcego w oku); zmiany w wyglądzie rzęs (wydłużenie, pogrubienie, ciemnienie, zwiększenie ilości) (obserwowane w większości przypadków w populacji japońskiej).

Częste: przemijające punktikowate ubytki nabłonka, w większości nie dające objawów; zapalenie brzegów powiek; ból oka.

Niezbyt często: obrzęk powiek; suchość oka; zapalenie rogówki; niewyraźne widzenie; zapalenie spojówek.

Rzadko: zapalenie tęczówki lub zapalenie błony naczyniowej oka (zazwyczaj raportowane u pacjentów z czynnikami predysponującymi); obrzęk płamki; objawowy obrzęk i ubytki rogówki; obrzęk okołoczołowy; ciemnienie skóry powiek; zmiany kierunku wyrastania rzęs, co może powodować drażnienie oka; pojawienie się podwójnego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych (*distichiasis*); światłowstręt.

Bardzo rzadko: zmiany w obrębie oczodołów i powiek skutkujące pogłębieniem bruzdy powieki

Częstość nieznana: torbiel tęczówki.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: ból głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zaostrzenie przebiegu dławicy u pacjentów z dławicą w wywiadzie.

Częstość nieznana: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego:

Rzadko: astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry

Niezbyt często: wysypka.

Rzadko: miejscowe reakcje skórne na powiekach, ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia ogólne

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej.

Xalatan może powodować zwiększenie pigmentacji tęczówki, najczęściej u pacjentów o tęczówkach mieszanego koloru (np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych, zielono-brązowych). Jest to związane ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. U niektórych pacjentów zmiana koloru tęczówki może być trwała, patrz też punkt 4.4.

W trakcie leczenia produktem Xalatan obserwowano obrzęk płamki. Objaw ten występował głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do komory przedniej oka, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki (pacjenci z retinopatią cukrzycową i zamknięciem światła naczyń siatkówki). Nie można wykluczyć związku pomiędzy występowaniem niewyjaśnionego obrzęku płamki i stosowaniem produktu Xalatan, patrz też punkt 4.4.

Obserwowano rzadkie przypadki zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka. W większości przypadków dotyczyło to pacjentów predysponowanych do występowania zapalenia tęczówki lub zapalenia błony naczyniowej oka.

Obserwowano rzadkie przypadki występowania astmy, zaostrzenia astmy i duszności. Doświadczenie w zakresie stosowania produktu Xalatan u pacjentów z astmą jest ograniczone, natomiast nie wykazano wpływu latanoprostu na czynność układu oddechowego w trakcie badań przeprowadzonych u niewielkiej grupy pacjentów z umiarkowaną astmą otrzymujących niewielkie dawki preparatów steroidowych i niesteroidowych. Obecnie brak doświadczenia w zakresie stosowania produktu Xalatan u pacjentów z ciężką lub chwiejną astmą. Należy zatem zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów do czasu uzyskania wystarczających danych.

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.

4.9 Przedawkowanie

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

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u zdrowych ochotników nie wywołał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. spowodowała 200-krotny wzrost stężenia w osoczu oraz wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie się. U małej dożylny wlew latanoprostu w dawkach do 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 oftalmologiczne, kod ATC wg WHO: S01EE01

Substancja czynna produktu Xalatan, latanoprost jest analogiem prostaglandyny F_{2α}, 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 osiągnięta 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 anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

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 nadtwardówki.

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

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

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

Populacja dzieci i młodzieży

Skuteczność latanoprostu u dzieci i młodzieży (w wieku 18 lat i poniżej) wykazano podczas 12-tygodniowego badania klinicznego prowadzonego z podwójnie ślełą 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 lat) dwa razy na dobę. Pierwszorzędownym 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 <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 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. 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 (<i>p</i>) 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 (<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 uzyskuje aktywność biologiczną.

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

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.

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 wydalone głównie z moczem.

Populacja dzieci i młodzieży.

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 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

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 nie znieczulonym 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, patrz także pkt 4.4.

W badaniach nad przewlekłą toksycznością stwierdzono, że podawanie latanoprostu w dawkach 6 µg/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 embriion i płód, charakteryzujące się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem wagi płodów.

Nie stwierdzono działania teratogenego 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 produktu Xalatan z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal następowało wytrącanie osadu. W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania produktu Xalatan z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal należy zachować odstęp między ich zakropleniem trwający co najmniej 5 minut

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem :
2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania : 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i zużyć w ciągu 4 tygodni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

lub

Butelka (5 ml), kroplomierz, biała zakrętka, polietylenowy pierścień zabezpieczający 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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 4118

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

20.04.1999r./24.06.2004r./13.05.2005r./08.12.2008r./22.09.2009r.

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