SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XALATAN
0,05 mg/ml, očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očných roztokových kvapiek obsahuje 0,05 mg latanoprostu.

1 kvapka obsahuje približne 0,0015 mg latanoprostu.

Pomocné látky so známym účinkom:
benzalkónium-chlorid 0,2 mg/ml
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339i) 7,7 mg/ml
bezvodý hydrogenfosforečnan sodný (E339ii) 1,55 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

XALATAN je indikovaný dospelým, vrátane starších pacientov, na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) pri glaukóme s otvoreným uhlom a pri očnej hypertenzii.

XALATAN je indikovaný na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u detských pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom a detským glaukómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Odporúčaná dávka je1 kvapka do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa Xalatan podáva večer.

Pediatrická populácia
Xalatan očné roztokové kvapky sa môžu používať u detí a dospievajúcich v tom istom dávkovaní ako u dospelých. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej než 36 týždňov gestačného veku) nie sú dostupné žiadne údaje. Údaje vo vekovej skupine < 1 rok sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania
Xalatan sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát denne, pretože sa dokázalo, že častejšie podávanie znižuje jeho účinok na zníženie vnútroočného tlaku (VOT).

Ak sa zabudne dávka podať, nasledujúca dávka sa má podať v čase ďalšej dávky.

Tak ako v prípade iných očných kvapiek, pre zníženie možnej systémovej absorpcie sa odporúča stlačiť slzný váčok v mediálnom kútiku oka (oklúzia slzného bodu – *punctum lacrimalis*) počas 1 minúty. Má sa tak urobiť ihneď po podaní každej kvapky.

Pred podaním kvapiek sa majú kontaktné šošovky vybrať a znovu sa môžu vložiť po 15 minútach (pozri časť 4.4).

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi liekmi má byť aspoň 5 minút.

4.3 Kontraindikácie

Známa precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zmeny v pigmentácii dúhovky
Xalatan môže postupne meniť farbu oka zvýšením množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Pred začatím liečby musia byť pacienti informovaní o možnej trvalej zmene farby oka. Unilaterálna liečba môže viesť k trvalej heterochrómii.

Tieto zmeny farby oka sa pozorovali prevažne u pacientov, ktorí mali zmiešanú farbu dúhoviek ako je modro-hnedá, šedo-hnedá, zeleno-hnedá alebo žlto-hnedá. V štúdiách s latanoprostom dochádzalo k zmene obvykle počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roka a po štvrtom roku liečby sa nepozorovali. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa znižuje s časom a je stabilná po dobu piatich rokov. Miera hyperpigmentácie po piatich rokoch sa nehodnotila.
V nezaslepenej 5-ročnej štúdii bezpečnosti s latanoprostom sa u 33 % pacientov rozvinula pigmentácia dúhovky (pozri 4.8). Zmeny farby dúhovky sú vo väčšine prípadov mierne a často klinicky nepozorovateľné. Výskyt u pacientov s dúhovkami zmiešanej farby sa pohybuje v rozmedzí 7 % až 85 %, pričom najvyšší výskyt sa zaznamenal pri žlto-hnedých dúhovkách. U pacientov s homogénne modrými očami sa zmeny farby oka nepozorovali a u pacientov s homogénne šedými, zelenými alebo hnedými očami boli zmeny pozorované len zriedka.

V dlhodobej pozorovacej pediatrickej štúdii, v ktorej sa hodnotili zmeny hyperpigmentácie v oku u pacientov s pediatrickým glaukómom, sa stmavnutie farby dúhovky a lokalizovaná pigmentácia dúhovky v mierne zvýšenom rozsahu pozorovali u pacientov v skupine vystavenej latanoprostu v porovnaní so skupinou nevystavenou latanoprostu (pozri časť 5.1).

Ku zmene farby dochádza v dôsledku zvýšeného obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky, a nie kvôli zvýšenému počtu melanocytov. Typická je hnedá pigmentácia okolo zreníc, ktorá sa koncentricky šíri k periférii postihnutých očí, ale celá dúhovka alebo jej časti môžu byť viac hnedé. Po prerušení liečby sa nepozorovalo ďalšie zvýšenie hnedej pigmentácie dúhovky. Doposiaľ sa v klinických skúškach nezistilo spojenie so žiadnymi symptómami alebo patologickými zmenami.

Liečbou nie sú ovplyvnené ani pehy, ani névy na dúhovke. V klinických skúškach nebola pozorovaná kumulácia pigmentu v trabekulárnej sieťovine alebo na inom mieste v prednej komore. Klinické skúsenosti získané počas 5 rokov nepreukázali, že by zvýšená pigmentácia dúhovky mala nejaké negatívne klinické následky a s podávaním lieku Xalatan sa môže pokračovať aj v prípade pigmentácie dúhovky. Pacienti však majú byť pravidelne monitorovaní, a ak si to vyžaduje klinický stav, liečba liekom Xalatan sa môže prerušiť.

V klinickej štúdii hodnotiacej pigmentáciu dúhovky trvajúcej päť rokov sa nedokázali žiadne nežiaduce následky spôsobené zvýšenou pigmentáciou aj pri pokračovaní v podávaní latanoprostu. Tieto výsledky sa zhodujú s klinickými skúsenosťami po uvedení lieku na trh od roku 1996. Okrem toho, zníženie VOT bolo rovnaké u pacientov bez ohľadu na vývoj zvýšenej pigmentácie dúhovky. Preto sa môže v liečbe latanoprostom pokračovať u pacientov, u ktorých sa vyvinie zvýšená

pigmentácia dúhovky. Títo pacienti sa majú pravidelne vyšetrovať a v závislosti od klinického stavu sa môže liečba ukončiť.

K nástupu zvýšenej pigmentácie dúhovky zvyčajne dochádza počas prvého roka liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roka, a po štvrtom roku liečby sa nepozorovalo. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa časom znižuje a je stabilná po piatich rokoch. Účinky zvýšenej pigmentácie trvajúcej dlhšie ako päť rokov sa nehodnotili. Po prerušení liečby sa nepozoroval ďalší nárast hnedej pigmentácie dúhovky, ale výsledná farebná zmena môže byť trvalá.

Glaukóm
Skúsenosti s používaním lieku Xalatan v prípade chronického glaukómu so zatvoreným uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pacientov s pigmentovým glaukómom sú limitované. Nie sú dostupné skúsenosti s používaním lieku Xalatan v prípade zápalového a neovaskulárneho glaukómu ani zápalových očných ochorení. Xalatan nemá žiadny alebo len malý vplyv na zrenicu, ale nie sú skúsenosti v prípade akútneho záchvatu pri glaukóme so zatvoreným uhlom. Preto sa odporúča používať Xalatan v týchto prípadoch s opatrnosťou, pokiaľ sa nezíska viac skúseností.

Skúsenosti s používaním lieku Xalatan v perioperačnom období chirurgie katarakty sú obmedzené. Xalatan sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Herpetická keratitída
Xalatan sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a v prípadoch aktívnej herpes simplex keratitídy a u pacientov s anamnézou rekurentnej herpetickej keratitídy špecificky spojenej s prostaglandínovými analógmi sa mu treba vyhýbať.

Makulárny edém
Vyskytli sa hlásenia o makulárnom edéme (pozri časť 4.8) predovšetkým u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s ruptúrou zadnej časti puzdra šošovky alebo s prednokomorovými vnútroočnými šošovkami, alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi cystoidného makulárneho edému (ako je diabetická retinopatia a venózna oklúzia sietnice). Opatrnosť sa odporúča pri použití lieku Xalatan u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s ruptúrou zadnej časti puzdra šošovky alebo prednokomorovými vnútroočnými šošovkami, alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre cystoidný makulárny edém.

U pacientov so známymi predisponujúcimi rizikovými faktormi pre iritídu/uveitídu sa Xalatan má používať s opatrnosťou.

U pacientov s astmou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti, avšak po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady zhoršenia astmy a/alebo dyspnoe. Preto sa majú astmatickí pacienti liečiť s opatrnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti (pozri tiež časť 4.8).

Pozorovali sa zmeny sfarbenia periorbitálnej pokožky; väčšina hlásení bola u japonských pacientov. Súčasné skúsenosti ukazujú, že zmeny sfarbenia periorbitálnej pokožky nie sú trvalé a v niektorých prípadoch vymiznú počas pokračovania liečby liekom Xalatan.

Očné viečka a zmeny očných rias
V súvislosti s používaním latanoprostu sa zaznamenalo stmavnutie kože očných viečok, ktoré môže byť reverzibilné.

Latanoprost môže postupne meniť riasy a jemné vlasy na liečenom oku a okolitých oblastiach; tieto zmeny zahŕňajú predĺženie, zhrubnutie, pigmentáciu, zvýšenie počtu rias alebo vlasov a nesprávny smer rastu rias. Zmeny rias sú reverzibilné po vysadení liečby.

Pediatrická populácia
Údaje o účinnosti a bezpečnosti vo vekovej skupine < 1 rok sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje pre predčasne narodené deti (menej než 36 týždňov gestačného veku).

U detí od 0 do < 3 rokov veku s prevažne primárnym kongenitálnym glaukómom, zostáva chirurgický zákrok (napríklad trabekulotómia/goniotómia) liečbou prvej línie.

XALATAN obsahuje benzalkónium-chlorid
Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Musí sa používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku.
V prípade dlhodobého používania musia byť pacienti monitorovaní.
Dostupné údaje sú obmedzené a nevyplýva z nich žiaden rozdiel v profile nežiaducich udalostí u detí v porovnaní s dospelými. Avšak vo všeobecnosti, detské oči reagujú na určité podnety citlivejšie ako oči dospelých. Podráždenie môže ovplyvňovať dodržiavanie liečby u detí.

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek. Pred použitím tohto lieku si pacient musí vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložiť po 15 minútach.

4.5 Liekové a iné interakcie

Konečné údaje o liekových interakciách nie sú k dispozícii.

Po súbežnom oftalmologickom podávaní dvoch prostaglandínových analógov sa zaznamenali paradoxné zvýšenia vnútroočného tlaku. Preto sa používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, prostaglandínových analógov alebo prostaglandínových derivátov neodporúča.

Pediatrická populácia
Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Bezpečnosť použitia lieku počas gravidity u ľudí nebola stanovená. Má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod a novorodenca. Preto sa Xalatan nemá používať počas gravidity.

Dojčenie
Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka, a preto sa Xalatan nemá u dojčiacich žien používať alebo sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita
V štúdiách u zvierat sa nezistilo, že by latanoprost mal nejaký vplyv na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tak ako pri iných očných liekoch, instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné neostré videnie. Pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, pokiaľ rozmazané videnie neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce udalosti sú zaradené podľa frekvencie nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté** ≥ 1/100 až < 1/10	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**
Infekcie a nákazy				herpetická keratitída*§	
Poruchy nervového systému			závrat*; bolesť hlavy*		
Poruchy oka	hyperpigmentácia dúhovky; mierna až stredne závažná hyperémia spojovky; podráždenie oka (pocit pálenia a piesku v očiach, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa); zmeny na očných riasach a jemných vlasoch na očnom viečku (predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a zvýšenie počtu)*	bolesť oka; blefaritída; konjunktivitída*; keratitis punctata; fotofóbia;	makulárny edém, vrátane cystoidného makulárneho edému*; edém očného viečka; keratitída*; uveitída*; rozmazané videnie; suché oko;	edém rohovky*; iritída*; erózia rohovky; trichiáza*; cysta dúhovky*§; lokalizovaná kožná reakcia na očných viečkach; stmavnutie palpebrálnej kože na očných viečkach; pseudopemfigoid očnej spojovky*§; periorbitálny edém; distichiáza	periorbitálne zmeny a zmeny na viečku vedúce k prehlbovaniu ryhy viečka*;
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			angína; palpitácie*		nestabilná angína*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma *; dyspnoe*	zhoršenie astmy	

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	**Veľmi časté ≥ 1/10**	**Časté** ≥ 1/100 až < 1/10	**Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100**	**Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000**	**Veľmi zriedkavé < 1/10 000**
Poruchy gastrointestinálneho traktu			nevoľnosť*, vracanie*		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka	pruritus	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia*; artralgia*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť na hrudníku*		

*nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh
§ frekvencia nežiaducich účinkov sa odhaduje pomocou pravidla 3

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Pediatrická populácia
V dvoch krátkodobých klinických štúdiách (≤ 12 týždňov) so zaradenými 93 (25 a 68) pediatrickými pacientmi bol bezpečnostný profil podobný ako u dospelých a neidentifikovali sa žiadne nové nežiaduce udalosti. Krátkodobé bezpečnostné profily v rozličných detských podskupinách boli tiež podobné (pozri časť 5.1). Nežiaduce udalosti pozorované častejšie u detí a dospievajúcich v porovnaní s dospelými sú nazofaryngitída a pyrexia.

V dlhodobej pozorovacej pediatrickej štúdii zahŕňajúcej 115 pacientov bol profil bezpečnosti konzistentný s profilom bezpečnosti hláseným v predchádzajúcich štúdiách s pediatrickými pacientmi a neboli identifikované žiadne nové nežiaduce udalosti (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu latanoprostom, musí sa aplikovať symptomatická liečba.

Okrem podráždenia oka a konjunktiválnej hyperémie nie sú známe žiadne iné očné vedľajšie účinky pri predávkovaní liekom Xalatan.

V prípade náhodného prehltnutia lieku Xalatan môžu byť užitočné nasledujúce informácie: jedna fľaška obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu. Viac ako 90 % sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózna infúzia dávky 3 µg/kg u zdravých dobrovoľníkov nevyvolala žiadne symptómy, ale dávka 5,5 - 10 µg/kg spôsobila nauzeu, bolesti brucha, závraty, únavu, návaly

horúčavy a potenie. U opíc sa podával latanoprost intravenóznou infúziou v dávkach do 500 µg/kg bez výrazných účinkov na kardiovaskulárny systém.

Intravenózne podanie latanoprostu u opíc bolo spojené s prechodnou bronchokonstrikciou. Avšak u pacientov so stredne ťažkou bronchiálnou astmou latanoprost podaný lokálne do očí v dávke zodpovedajúcej 7-násobku terapeutickej dávky lieku Xalatan nevyvolal bronchokonstrikciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, antiglaukomatiká a miotiká
ATC kód: S01EE01

Liečivo latanoprost, analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$, je selektívny agonista prostanoidového FP receptora, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. Zníženie VOT u ľudí sa začína asi 3 - 4 hodiny po podaní a maximálny účinok sa dosahuje po 8 - 12 hodinách. Zníženie tlaku pretrváva najmenej počas 24 hodín.

Štúdie u zvierat a u ľudí dokazujú, že hlavným mechanizmom účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku, hoci u ľudí boli hlásené údaje o miernom zvýšení kapacity odtoku (zníženie odtokovej rezistencie).

Pivotné štúdie dokázali, že Xalatan je účinný v monoterapii. Boli uskutočnené ďalšie klinické skúšky zamerané na použitie v kombinácii. Patria sem aj štúdie, ktoré dokazujú, že latanoprost je účinný v kombinácii s beta-blokátormi (timolol). Krátkodobé štúdie (1 alebo 2 týždne) ukazujú, že účinok latanoprostu je aditívny v kombinácii s adrenergnými agonistami (dipivefrín), perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy (acetazolamid) a prinajmenšom čiastočne aditívny s cholinergnými agonistami (pilokarpín).

Klinické skúšky dokázali, že latanoprost nemá významný účinok na produkciu komorového moku. Nepreukázal sa vplyv latanoprostu na hemato-okulárnu bariéru.

Pri sledovaní použitia terapeutickej dávky u opíc nemal latanoprost žiadne alebo mal len zanedbateľné účinky na vnútroočnú cirkuláciu krvi. Avšak počas lokálnej liečby sa môže vyskytnúť mierna až stredne ťažká konjunktiválna alebo episklerálna hyperémia.

Dlhodobá liečba očí latanoprostom u opíc, ktoré podstúpili extrakapsulárnu extrakciu šošovky, neovplyvňovala retinálne krvné cievy, čo sa dokázalo fluoresceínovou angiografiou.

Latanoprost počas krátkodobej liečby nevyvolával u ľudí s pseudofakickými očami únik fluoresceínu do zadného segmentu.

Zistilo sa, že latanoprost v terapeutických dávkach nemá významné farmakologické účinky na kardiovaskulárny alebo respiračný systém.

Publikovaná štúdia zameraná na liečbu glaukómu v Spojenom kráľovstve (*United Kingdom Glaucoma Treatment Study*, UKGTS) predstavovala randomizované, trojito maskované, placebom kontrolované klinické skúšanie, v ktorom sa vyhodnocovala účinnosť očných kvapiek latanoprostu (50 µg/ml) v súvislosti so zachovaním zorného poľa u 516 pacientov s novo diagnostikovaným miernym až stredne ťažkým glaukómom s otvoreným uhlom (*open-angle glaucoma*, OAG). V prípade päťdesiatich deviatich pacientov (25,6 %; 95 % CI 20,1 – 31,8) v skupine s placebom bolo zhoršenie vizuálneho poľa konzistentné s glaukómom v porovnaní s 35 pacientmi (15,2 %; 95 % CI 10,8 – 20,4) v skupine s latanoprostom (p = 0,006) spojeným so znížením vnútroočného tlaku (*intraocular pressure*, IOP) oproti východiskovému stavu o 3,8 mmHg v skupine s latanoprostom a o 0,9 mmHg v skupine s placebom (keď sa po poslednom pozorovaní vykonala predbežná úprava). Čas do prvého zhoršenia bol výrazne dlhší

v skupine s latanoprostom ako v skupine s placebom (upravený pomer rizík (*hazard ratio*, HR) 0,44; 95 % CI 0,28 – 0,69; p = 0,0003). Napriek predčasnému ukončeniu klinického skúšania po predbežnej analýze na základe primárneho výsledku času do výskytu udalosti a potenciálneho obmedzenia vysokej straty pacientov pre následné sledovanie sa v klinickom skúšaní preukázalo, že zníženie IOP pomocou latanoprostu spomalilo zhoršovanie zorného poľa u niektorých pacientov s miernou až stredne ťažkou formou glaukómu s otvoreným uhlom.

Pediatrická populácia

Účinnosť latanoprostu u pediatrických pacientov (≤18 rokov) sa dokázala v 12-týždňovej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii porovnávajúcej latanoprost s timololom u 107 pacientov s diagnózou očnej hypertenzie alebo detského glaukómu. Novorodenci museli dosiahnuť minimálne 36 týždňov gestačného veku. Pacienti dostávali latanoprost 0,005 % raz denne, alebo timolol 0,5 % (alebo voliteľne 0,25 % pre deti mladšie ako 3 roky) dvakrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo priemerné zníženie VOT v 12. týždni štúdie. Priemerné zníženia VOT v skupine užívajúcej latanoprost a skupine užívajúcej timolol boli podobné. Vo všetkých sledovaných vekových podskupinách (od 0 do < 3 rokov, od 3 do < 12 rokov a od 12 do 18 rokov) bolo priemerné zníženie VOT v 12. týždni v latanoprostovej skupine podobné ako v timololovej. Avšak v klinickej pediatrickej štúdii sa účinnosť latanoprostu v podskupine od 0 do <3 rokov stanovila zo sledovania iba 13 pacientov a vo vekovej skupine 0 až 1 rok reprezentovanej 4 pacientmi sa nepreukázala významná účinnosť. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej než 36 týždňov gestačného veku) nie sú dostupné údaje.

V podsúbore pacientov s primárnym kongenitálnym glaukómom (PCG) boli zníženia VOT medzi skupinou užívajúcou latanoprost a skupinou užívajúcou timolol podobné. V non-PCG podskupine (napr. juvenilný glaukóm s otvoreným uhlom, glaukóm u afakických očí) boli výsledky podobné ako v PCG podskupine.

Účinok na VOT sa prejavil po prvom týždni liečby a pretrvával ako u dospelých počas 12 - týždňového obdobia sledovania (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Zníženie VOT (mmHg) v 12. týždni, rozdelené podľa druhu liečby a diagnózy na začiatku

	Latanoprost N=53		**Timolol N=54**	
Priemer na začiatku (ŠCh)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmena v 12. týždni oproti začiatku[†](ŠCh)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
hodnota p vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	**Non-PCG N=25**	**PCG N=26**	**Non-PCG N=28**
Priemer na začiatku (ŠCh)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmena v 12. týždni oproti začiatku[†](ŠCh)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
hodnota p vs. timolol	0,6957	0,1317		

ŠCh: Štandardná chyba

[†]Odhad upravený podľa analýzy modelu očakávanej hodnoty (ANCOVA).

Dve neintervenčné (*non-interventional*, NI) dlhodobé štúdie bezpečnosti lieku po registrácii (*post-authorisation safety studies,* PASS) boli navrhnuté s cieľom opísať mieru výskytu zmien hyperpigmentácie oka počas celkovo 10 rokov následného sledovania prostredníctvom kombinácie údajov zozbieraných počas 3-ročného obdobia trvania štúdie a rozšírenej 7-ročnej štúdie následného sledovania u pediatrických pacientov s glaukómom alebo zvýšeným vnútroočným tlakom (*intraocular pressure*, IOP). Z pôvodnej štúdie prešlo celkovo 115 pacientov, ktorí boli súčasťou kompletného súboru analýz (*Full Analysis Set,* FAS). Pacienti vhodní pre túto štúdiu (< 18 rokov) boli kategorizovaní do 3 skupín: 76 pacientov v skupine s latanoprostom (nepretržite liečení latanoprostom ≥ 1 mesiac); 1 pacient v skupine analógov prostaglandínov (*prostaglandin analogues*, PGA) bez latanoprostu (nepretržite liečený PGA bez latanoprostu ≥ 1 mesiac) a 38 pacientov nevystavených

PGA (neliečení nepretržite žiadnym PGA ≥ 1 mesiac). Výsledok štúdie naznačuje, že zmeny hyperpigmentácie oka sa pozorovali len u malého počtu pacientov v oboch liečených skupinách s väčšou mierou výskytu v skupine vystavenej latanoprostu oproti skupine nevystavenej PGA. Miera hyperpigmentácie mihalníc bola 4,5 % v skupine vystavenej latanoprostu oproti 0 % v skupine nevystavenej PGA a miera hyperpigmentácie dúhovky bola 6,0 % v skupine vystavenej latanoprostu oproti 3,0 % v skupine nevystavenej PGA. Miera výskytu (na 100 pacientorokov) zmien hyperpigmentácie v oku bola nízka a porovnateľná v oboch liečených skupinách: predĺženie mihalníc 2,53 oproti 3,35; hyperpigmentácia dúhovky: 0,92 oproti 0,42; a hyperpigmentácia mihalníc: 0,69 oproti žiadnej.

V súvislosti s liečbou v rámci štúdie sa neposudzovali žiadne závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE). Väčšina hlásených nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (*treatment emergent adverse events*, TEAE) predstavovala v rámci triedy orgánových systémov poruchy oka, ktoré boli prevažne mierne a častejšie hlásené v skupine exponovanej latanoprostu než v skupine neexponovanej PGA. Neboli identifikované žiadne klinicky významné riziká ani nové riziká týkajúce sa bezpečnosti /odlišné frekvencie výskytu nežiaducich udalostí (*adverse events*, AE) v porovnaní s existujúcim profilom bezpečnosti. Celkovo je miera koncových ukazovateľov bezpečnosti pozorovaná v tejto štúdii porovnateľná s mierou výskytu nežiaducich udalostí hlásenou v predchádzajúcich štúdiách s pediatrickými pacientmi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulárna hmotnosť 432,58) je izopropylesterový prekurzor, ktorý je po podaní *per se* neaktívny, ale po hydrolýze na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny.

Prekurzor sa dobre absorbuje cez rohovku a všetko liečivo, ktoré vstupuje do komorového moku sa hydrolyzuje počas prechodu rohovkou.

Štúdie u ľudí ukazujú, že maximálna koncentrácia v komorovom moku sa dosahuje asi o 2 hodiny po lokálnom podaní. Po lokálnom podaní u opíc sa latanoprost primárne distribuuje do predného segmentu, spojoviek a do očných viečok. Len malé množstvo lieku sa dostane do zadného segmentu.

Kyselina latanoprostu sa prakticky v očiach nemetabolizuje. Ukázalo sa, že hlavné miesto metabolizmu je pečeň. Plazmatický polčas u ľudí je 17 minút. V štúdiách na zvieratách nevykazujú hlavné 1,2-dinor- a 1,2,3,4-tetranorové metabolity žiadnu alebo len slabú biologickú aktivitu a vylučujú sa predovšetkým močom.

Pediatrická populácia
U 22 dospelých a 25 pediatrických pacientov (od 0 do <18 rokov) s očnou hypertenziou a glaukómom sa uskutočnila otvorená farmakokinetická štúdia plazmatických koncentrácií latanoprostovej kyseliny. Všetky vekové skupiny užívali latanoprost 0,005 %, jednu kvapku denne do každého oka počas minimálne dvoch týždňov. Systémová expozícia latanoprostovou kyselinou bola približne 2-krát vyššia v skupine detí od 3 do <12 rokov a 6-krát vyššia v skupine detí vo veku do 3 rokov v porovnaní s dospelými, avšak široký interval bezpečnosti pre systémové nežiaduce účinky sa zachoval (pozri časť 4.9). Priemerný čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií bol u všetkých vekových skupín 5 minút po podaní. Priemerný polčas eliminácie z plazmy bol krátky (<20 minút) a podobný pre pediatrických a dospelých pacientov a nemal za následok kumuláciu latanoprostovej kyseliny za podmienok rovnovážneho stavu v systémovej cirkulácii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očná aj systémová toxicita latanoprostu bola skúmaná u niekoľkých živočíšnych druhov. Vo všeobecnosti je latanoprost veľmi dobre tolerovaný. Dávka spôsobujúca systémovú toxicitu je 1000-krát vyššia ako bežná terapeutická dávka. Ukázalo sa, že vysoké dávky latanoprostu, približne 100-násobok klinickej dávky/kg telesnej hmotnosti, podávané intravenózne opiciam bez anestézy spôsobujú zvýšenie respiračnej frekvencie pravdepodobne v dôsledku krátkotrvajúcej

bronchokonstrikcie. V štúdiách na zvieratách sa neukázalo, že by mal latanoprost alergizujúce vlastnosti.

Nepozorovali sa očné toxické účinky pri dávkach do 100 µg/oko/deň u králikov alebo u opíc (terapeutická dávka je približne 1,5 µg/oko/deň). Avšak ukázalo sa, že latanoprost u opíc indukuje hyperpigmentáciu dúhovky.

Mechanizmus hyperpigmentácie sa pripisuje stimulácii produkcie melanínu v melanocytoch dúhovky bez pozorovania proliferatívnych zmien. Zmena farby dúhovky môže byť trvalá.

Dlhodobé štúdie očnej toxicity dokázali, že podávanie latanoprostu v dávke 6 µg/oko/deň indukovalo zväčšenie očnej štrbiny. Tento účinok je reverzibilný a vyskytuje sa pri dávkach presahujúcich úroveň terapeutickej dávky. Tento účinok nebol pozorovaný u ľudí.

Ukázalo sa, že latanoprost má negatívne výsledky reverzných mutačných testov u baktérií, génového mutačného testu u lymfómu myší a mikronukleárneho testu u myší. Chromozomálne aberácie boli pozorované s humánnymi lymfocytmi *in vitro*. Podobné účinky boli pozorované pri prirodzene sa vyskytujúcom prostaglandíne $F_{2\alpha}$ a ukazuje sa, že ide o skupinový účinok.

Ďalšie štúdie na mutagenitu s *in vitro/in vivo* mimoriadnou DNA syntézou u potkanov boli negatívne a dokazujú, že latanoprost nemá mutagénnu toxicitu. Štúdie na karcinogenitu u myší a potkanov boli negatívne.

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samičiek. V štúdii embryotoxicity u potkanov nebola pozorovaná embryotoxicita pri intravenóznych dávkach (5, 50 a 250 µg/kg/deň) latanoprostu. Avšak dávky latanoprostu 5 µg/kg/deň a viac indukovali embryoletálne účinky u králikov.

Dávka 5 µg/kg/deň (približne 100-násobok terapeutickej dávky) spôsobila významnú embryofetálnu toxicitu charakterizovanú zvýšeným výskytom neskorej resorpcie plodu a potratov ako aj nižšou hmotnosťou plodu.

Teratogénny potenciál sa nezistil.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
benzalkónium-chlorid
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339i)
hydrogenfosforečnan sodný (E339ii)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Štúdie *in vitro* ukázali, že ak sa Xalatan kombinuje s očnými kvapkami obsahujúcimi tiomerzal, dochádza k precipitácii. Pri použití takýchto liekov má byť časový odstup medzi podaním jednotlivých očných kvapiek aspoň päť minút.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred prvým otvorením: 2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení fľaštičky: 4 týždne

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte vo vnútornom a vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LDPE fľaštička (5 ml) s kvapkadlom, HDPE uzáver so závitom, LDPE ochranné viečko, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 1 x 2,5 ml; 3 x 2,5 ml; 6 x 2,5 ml.

Každá fľaštička obsahuje 2,5 ml očných roztokových kvapiek, čo zodpovedá približne 80 kvapkám roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0121/98-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marca 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026