

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XALATAN 0,05 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 0,05 mg .

Jedna kapka obsahuje přibližně latanoprostum 1,5 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje: 0,2 mg benzalkonium-chloridu

6,3 mg fosfátů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a okulární hypertenzí u dospělých (včetně starších pacientů).

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pediatrických pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem a dětským glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů)

Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) jedenkrát denně. Optimálního účinku je dosaženo tehdy, pokud je přípravek XALATAN podáván ve večerních hodinách.

Frekvence podávání přípravku XALATAN nemá překročit podávání 1x denně. Bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek menší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

Pokud dojde k opomenutí aplikace jedné dávky, léčba má pokračovat podáním další dávky v obvyklém čase.

Pediatrická populace

Přípravek XALATAN je možné používat u pediatrické populace se stejným dávkováním jako u dospělých. Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk je nižší než 36. týdnů). Údaje o věkové skupině pacientů mladších než 1 rok jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Jako u jiných očních kapek se doporučuje pro snížení možné systémové absorpce stisknout slzný váček v oblasti vnitřního očního koutku po dobu jedné minuty. To má být provedeno bezprostředně po vkápnutí každé kapky.

Kontaktní čočky je třeba před podáním očních kapek vyjmout, po 15 minutách je možné čočky opět vrátit do oka.

Pokud je podáván více než jeden lokální oční přípravek, mezi jednotlivými přípravky má být zachováván časový odstup nejméně pěti minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Změna pigmentace duhovky

Přípravek XALATAN může postupně změnit barvu léčeného oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Před začátkem léčby mají být pacienti informováni o možnosti trvalé změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modro-hnědou, šedo-hnědou, zeleno-hnědou nebo žluto-hnědou. V klinických studiích s latanoprostem nastává změna barvy duhovky obvykle během prvních 8 měsíců léčby, vzácně i během druhého a třetího roku; po čtvrtém roce léčby nebyl tento efekt pozorován. Míra progresu pigmentace duhovky se postupně snižuje a po 5 letech je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace po době delší než 5 let nebyl zkoumán. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se projevila pigmentace duhovky u 33 % pacientů (viz bod 4.8). Změna barvy duhovky je ve většině případů mírná a často není klinicky patrná. Incidence u pacientů se smíšenou barvou duhovky se pohybovala v rozmezí 7-85 %, s nejvyšší četností u barvy žluto-hnědé. U pacientů, u kterých byla duhovka homogenně modrá, nebyla změna zbarvení zjištěna, u pacientů s homogenně šedýma, zelenýma nebo hnědýma očima, byla změna pigmentace pozorována pouze zřídka.

V dlouhodobé observační pediatrické studii, která hodnotila změny hyperpigmentace oka u pediatrických pacientů s glaukomem, byly ztmavnutí barvy duhovky a lokalizovaná pigmentace duhovky pozorovány v nepatrně větší míře u skupiny pacientů exponovaných latanoprostu v porovnání s neexponovanou skupinou (viz bod 5.1).

Změna barvy duhovky je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoliv zvýšením počtu melanocytů. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka, ale může zhnědnout celá duhovka nebo některé její partie. Po ukončení léčby nebyl pozorován další nárůst množství hnědého pigmentu v duhovce. V průběhu klinických studií nebyla dosud tato změna pigmentace doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými projevy.

Podáváním přípravku XALATAN nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani pigmentových shluků na duhovce. Během klinických studií nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trávčiny ani v oblasti jiných struktur přední komory oka. Na základě

5letých klinických zkušeností nebyl prokázán žádný klinický důsledek zvýšené pigmentace duhovky a léčba přípravkem XALATAN může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba přípravkem XALATAN může být přerušena, jestliže k tomu klinická situace opravňuje.

Zkušenosti s použitím přípravku XALATAN u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou pouze omezené. S podáváním přípravku XALATAN u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu nebo zánětlivých stavů oka nejsou žádné zkušenosti. Přípravek XALATAN neovlivňuje zornici nebo jen nepatrně, s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však rovněž nejsou žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat přípravek XALATAN s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

O použití přípravku XALATAN během preoperačního období u operací šedého zákalu jsou k dispozici pouze omezené údaje z klinických studií. U těchto pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost při podávání přípravku XALATAN.

Latanoprost je nutné používat s opatrností u pacientů s prodělanou herpetickou keratitidou a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinů.

Během podávání přípravku XALATAN byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdrém čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém (jako je diabetická retinopatie a retinální žilní okluze). Přípravek XALATAN má být podáván s opatrností pacientům s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdrém čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém.

U pacientů se známými predisponujícími rizikovými faktory pro iritidu/uveitidu se doporučuje při podávání přípravku XALATAN zvýšená opatrnost.

U pacientů s astmatem není dostatek zkušeností, po uvedení přípravku na trh byly ale hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dyspnoe. Než bude k dispozici dostatek zkušeností, doporučuje se u pacientů s astmatem používat přípravek XALATAN s obezřetností, viz též bod 4.8 Nežádoucí účinky.

Bylo pozorováno zbarvení pokožky v okolí očních, převážná většina zpráv pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost říká, že zbarvení pokožky v okolí očních není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby přípravkem XALATAN.

Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky léčeného oka a očního okolí; změny mohou zahrnovat prodloužení, zesílení, pigmentaci, počet řas nebo chloupků či růst řas v jiném směru. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Konzervační látka

Přípravek XALATAN obsahuje jako pomocnou látku benzalkonium-chlorid, která je běžně používanou konzervační látkou oftalmologických přípravků.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky.

Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Kontaktní čočky

Měkké kontaktní čočky mohou benzalkonium-chlorid vstřebávat, a proto je nutné čočky před použitím přípravku XALATAN vyjmout; po 15 minutách je možné je opět vrátit do oka (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Údaje o účinnosti a bezpečnosti ve věkové skupině pacientů mladších než 1 rok jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk je nižší než 36. týdnů).

U dětí ve věku 0-3 roky, které především trpí primárně vrozeným glaukomem, je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

Po souběžném očním podání 2 analog prostaglandinů bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se podání 2 a více prostaglandinů, analog prostaglandinů nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Latanoprost neměl ve studiích se zvířaty žádný vliv na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3)

Těhotenství

Bezpečnost přípravku při použití v těhotenství u lidí nebyla sledována. Přípravek vykazuje potenciálně nebezpečné farmakologické efekty ve vztahu k průběhu těhotenství, k plodu nebo novorozenci. Proto se přípravek nemá používat během těhotenství.

Kojení:

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Přípravek XALATAN proto nemají používat kojící ženy nebo má být kojení během léčby přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xalatan má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Podobně jako u ostatních očních přípravků může podávání přípravku XALATAN přechodně vyvolat rozmazané vidění. Do vymizení těchto příznaků se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků se vztahuje k oku. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se projevila u 33 % pacientů pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Jiné oční nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po aplikaci dávky.

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů stanovit).

Infekce a infestace

Vzácné: Herpetická keratitida*§

Poruchy nervového systému

Méně časté: Bolest hlavy*, závratě*

Poruchy oka

Velmi časté: Hyperpigmentace duhovky, mírná až střední hyperemie spojivek, podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa), změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu)

Časté: Keratitis punctata (většinou asymptomatická), blefaritida, bolest oka, fotofobie, konjunktivitida*

Méně časté: Otok víčka, suché oko, keratitida*, rozmazané vidění, makulární edém (včetně cystoidního makulárního edému)*, uveitida*

Vzácné: Iritida*, korneální edém*, korneální eroze, periorbitální edém, trichiáza*, distichiáza, cysta duhovky*§, lokalizované kožní reakce na víčkách, ztmavnutí kůže víček, oční pseudopemfigoid*§

Velmi vzácné: Změny periorbitální oblasti a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka

Srdeční poruchy

Méně časté: Angina pectoris, palpitace*

Velmi vzácné: Nestabilní angina pectoris

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Astma*, dyspnoe*

Vzácné: Exacerbace astmatu

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Nauzea, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Vyrážka

Vzácné: Svědění

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Myalgie*, artralgie*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Bolest na hrudi*

** Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení přípravku na trh*

§ Nežádoucí účinek očekávaný dle „Pravidla tří“ (V případě, že se nežádoucí účinek neobjevil u dosud sledovaného vzorku pacientů, pravděpodobnost, že se v budoucnu vyskytne je: 3/sledovaný počet pacientů).

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Pediatrická populace

Ve 2 krátkodobých klinických studiích (≤ 12 týdnů) léčených latanoprostem zahrnujících 93 (25 a 68) pediatrických pacientů byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých a nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Krátkodobé bezpečnostní profily v obou pediatrických souborech byly rovněž

obdobné (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované častěji u pediatrické populace v porovnání s dospělými jsou: nazofaryngitida a horečka.

V dlouhodobé observační pediatrické studii zahrnující 115 pacientů byl bezpečnostní profil konzistentní s bezpečnostním profilem, který byl hlášen v předchozích pediatrických studiích, a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

V případě předávkování se kromě iritace oka a konjunktivální hyperemie neobjevily žádné další oční nežádoucí projevy.

Léčba

Pokud by byl přípravek XALATAN náhodně užít vnitřně, může být užitečná následující informace: Jedna lahvička obsahuje 125 mikrogramů latanoprostu. Více než 90 % léčivé látky je metabolizováno při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 mikrogramů/kg u zdravých dobrovolníků nevyvolala žádné příznaky, dávka 5,5-10 mikrogramů/kg však vyvolala nauzeu bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. U opic byly v nitrožilní infuzi podány dávky do 500 mikrogramů/kg bez závažných účinků na srdce a oběh.

Intravenózní podání latanoprostu opicím bylo spojeno s přechodnou bronchokonstrikcí. Nicméně u pacientů se středně závažným bronchiálním astmatem nebyla bronchokonstrikce indukována při lokálním podání do oka v dávce 7x vyšší, než je klinická dávka.

V případě předávkování přípravkem XALATAN má být zavedena symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, analoga prostaglandinů, ATC kód: S01EE01

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak mechanismem zvýšení odtoku nitrooční tekutiny z oka. Redukce nitroočního tlaku u člověka nastupuje zhruba tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snížení tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Studie provedené na zvířatech i na člověku svědčí o tom, že hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou, ačkoliv u člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Pivotní studie prokázaly, že přípravek XALATAN je účinný jako monoterapie. Navíc byly provedeny klinické studie zkoumající kombinované použití. Mezi ně patřily studie, které prokázaly, že latanoprost

je účinný v kombinaci s beta adrenergními antagonisty (timolol). Krátkodobé (1-2 týdny) studie naznačují, že účinek latanoprostu je aditivní v kombinaci s adrenergními agonisty (dipivefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) a alespoň částečně aditivní s cholinergními agonisty (pilocarpin).

Výsledky klinických studií prokázaly, že latanoprost nemá signifikantní účinek na tvorbu nitrooční tekutiny.

Latanoprost neovlivňuje hematookulární bariéru.

Během výzkumů prováděných na opicích s použitím klinických dávek latanoprost nevykazoval žádné účinky na intraokulární krevní cirkulaci nebo byly tyto účinky pouze zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až střední konjunktivální a episklerální hyperemie.

Chronické podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné z vyšetření fluorescenční angiografií.

Během krátkodobé aplikace latanoprostu pacientům s pseudofakií nedošlo k prosakování fluoresceinu v oblasti zadního segmentu oka.

V klinických dávkách neměl latanoprost žádné signifikantní farmakologické účinky na kardiovaskulární ani na respirační systém.

Publikovaná studie United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS), která byla randomizovaná, trojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, hodnotila účinnost očních kapek s latanoprostem (50 µg/ml) na zachování zorného pole u 516 pacientů s nově diagnostikovaným lehkým až středně závažným glaukomem s otevřeným úhlem (*open-angle glaucoma*, OAG). U 59 pacientů (25,6 %; 95% CI: 20,1–31,8) ve skupině s placebem ve srovnání s 35 pacienty (15,2 %; 95% CI: 10,8–20,4) ve skupině s latanoprostem ($p = 0,006$) došlo ke zhoršení zorného pole odpovídajícímu glaukomu, což souviselo se snížením IOP z výchozí hodnoty o 3,8 mmHg ve skupině s latanoprostem a 0,9 mmHg ve skupině s placebem (po úpravě na základě posledního pozorování). Doba do prvního zhoršení byla významně delší ve skupině s latanoprostem než ve skupině s placebem (upravený poměr rizik: 0,44; 95% CI: 0,28–0,69; $p = 0,0003$). Navzdory předčasnému ukončení studie po provedení průběžné analýzy založené na primárním výstupu, kterým byla doba do výskytu události, a potenciálnímu omezení způsobenému nízkou účastí pacientů v následném sledování studie prokázala, že snížení IOP pomocí latanoprostu oddálilo zhoršení zorného pole u některých pacientů s mírným až středně závažným glaukomem s otevřeným úhlem.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u dětí a dospívajících ve věku ≤ 18 let byla potvrzena ve 12týdenní dvojité zaslepené studii s latanoprostem porovnávaném s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a dětským glaukomem. Novorozenci zařazení do studie museli být starší než gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostávali buď latanoprost 0,005% 1x denně nebo timolol 0,5% (nebo 0,25% u subjektů mladších než 3 roky) 2x denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) ve 12. týdnu oproti výchozím hodnotám. Průměrné snížení IOP u skupiny používající latanoprost a používající timolol bylo obdobné. U všech věkových skupin (0 až <3 roky, 3 až <12 let a 12 až 18 let) bylo průměrné snížení IOP ve 12. týdnu u skupiny používající latanoprost a používající timolol obdobné. V pediatrické klinické studii pocházejí údaje o účinnosti u skupiny 0 až <3 roky pouze od 13 pacientů používajících latanoprost a nebyla prokázána relevantní účinnost u 4 pacientů reprezentujících věkovou skupinu 0 až < 1 rok. Nejsou k dispozici údaje o předčasně narozených dětech (gestační věk je nižší než 36. týdnů).

Snížení IOP mezi subjekty v podskupině s primárně vrozeným/dětským glaukomem (PCG) bylo u skupiny používající latanoprost i používající timolol obdobné. Podskupina s glaukomem jiným, než

primárně vrozeným (juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykazovala stejné výsledky jako podskupina s PCG.

Účinek na IOP byl pozorován po 1. týdnu léčby (viz graf) a udržel se během celé 12týdenní periody, stejně jako u dospělých.

Tabulka: Snížení IOP (mmHg) ve 12.týdnu podle léčivé látky a základní diagnózy

	latanoprost N=53		timolol N=54	
Průměrná výchozí hodnota (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Změna ve 12. týdnu oproti průměrné výchozí hodnotě †(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -hodnota vs. timolol	0.2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Průměrná výchozí hodnota (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Změna ve 12. týdnu oproti průměrné výchozí hodnotě †(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> - hodnota vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardní chyba

†upravený odhad založený na modelu analýzy kovariance (ANCOVA).

Dvě neintervenční dlouhodobé poregistrační studie bezpečnosti (PASS) byly navrženy tak, aby popsaly míru incidence změn hyperpigmentace oka po celkovou dobu 10 let následného sledování, přičemž kombinovaly údaje shromážděné během 3letého období studie a 7letého prodlouženého následného sledování u pediatrických pacientů s glaukomem nebo zvýšeným IOP. Celkem 115 pacientů bylo převedeno z parentní studie a bylo součástí souboru s plnou analýzou dat (FAS). Pacienti splňující kritéria studie (< 18 let) byli zařazeni do 3 skupin: 76 pacientů ve skupině léčené latanoprostem (kontinuální léčba latanoprostem po dobu ≥ 1 měsíc); 1 pacient ve skupině léčené analogy prostaglandinů (PGA) jinými než latanoprost (kontinuální léčba jinými PGA než latanoprost po dobu ≥ 1 měsíc) a 38 pacientů ve skupině neexponované PGA (bez kontinuální léčby PGA po dobu ≥ 1 měsíc). Výsledek studie naznačoval, že změny hyperpigmentace oka byly pozorovány pouze v malé skupině pacientů v obou léčebných skupinách, přičemž vyšší míra výskytu byla u skupiny exponované latanoprostu než u skupiny neexponované PGA. Míry výskytu hyperpigmentace řas byly 4,5 % u skupiny exponované latanoprostu vs. 0 % u skupiny neexponované PGA a míry výskytu hyperpigmentace duhovky byly 6,0 % u skupiny exponované latanoprostu vs. 3,0 % u skupiny neexponované PGA. Míry incidence (na 100 pacientoroků) změn hyperpigmentace oka byly nízké a srovnatelné v obou léčebných skupinách: prodloužení řas 2,53 vs. 3,35; hyperpigmentace duhovky 0,92 vs. 0,42; a hyperpigmentace řas: 0,69 vs. 0.

U žádných závažných nežádoucích účinků nebyla předpokládána souvislost se studijní léčbou. Většina nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou patřila do třídy orgánových systémů - poruchy oka, které byly převážně mírné a byly častěji hlášeny ve skupině exponované latanoprostu než ve skupině neexponované PGA. V porovnání se stávajícím bezpečnostním profilem nebyly identifikovány žádné klinicky významné problémy s bezpečností nebo nové problémy s bezpečností / odlišné frekvence nežádoucích účinků Celkově je míra cílových ukazatelů bezpečnosti pozorovaná v této studii srovnatelná s mírami AE hlášenými v předchozích pediatrických studiích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Latanoprost (M 432,58) je isopropyl ester, který je proléčivem a sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostovou.

Toto proléčivo je dobře resorbováno rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Distribuce

Studie u člověka svědčí pro to, že maximálních koncentrací v nitrooční tekutině je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách. Pouze nepatrné množství léku se dostává do oblasti zadního segmentu.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Poločas rozpadu v plazmě u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor- metabolity, nebyla ve studiích na zvířeti zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Pediatrická populace

U 22 dospělých a 25 pediatrických pacientů (od narození do 18 let věku) s oční hypertenzí a glaukomem byla provedena otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostové. Všechny věkové skupiny byly léčeny latanoprostem v dávce 0,005%, 1 kapka 1x denně do každého oka po dobu nejméně 2 týdnů. Systémová expozice kyseliny latanoprostové byla přibližně 2x vyšší u věkové skupiny 3 až <12 let a 6x vyšší u věkové skupiny <3 roky v porovnání s dospělými; bylo ale dodrženo široké rozmezí bezpečnosti pro celkové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Medián času pro dosažení vrcholných plazmatických koncentrací byl 5 minut po podání dávky u všech věkových skupin. Medián plazmatického eliminačního poločasu byl krátký (20 minut), obdobný u pediatrické populace i dospělých, a neměl za následek akumulaci kyseliny latanoprostové v systémovém oběhu v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lokální, stejně jako celková toxicita latanoprostu byla zkoumána u řady živočišných druhů. Obecně platí, že latanoprost je dobře snášen. Jeho bezpečnostní rozpětí je velmi příznivé; dávka vyvolávající projevy celkové toxicity je přinejmenším 1000krát vyšší, než je klinická dávka aplikovaná lokálně do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100krát překračující klinickou dávku/kg tělesné hmotnosti, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení respirační frekvence, ke které došlo pravděpodobně při krátkodobé bronchokonstrikci. Ve studiích na zvířeti nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

U králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko při použití dávek až do 100 mikrogramů/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 mikrogramů/oko/den). U opic však latanoprost způsobil zvýšení pigmentace duhovky. Mechanismem tohoto účinku se zdá být stimulace tvorby melaninu v melanocytech duhovky, bez proliferativních změn. Změna barvy duhovky může být trvalá.

Během studií zabývajících se chronickou oční toxicitou podávání latanoprostu v dávce 6 µg/oko/den způsobilo rozšíření oční šterbiny. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších, než je klinická dávka. U člověka nebyl tento efekt pozorován.

V testech reverzní mutace u bakterií, genové mutace u lymfomu myši a v mikronukleárním testu u myši byl latanoprost zhodnocen jako negativní. *In vitro* na lidských lymfocytech byly pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly rovněž prokázány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F_{2α}, což znamená, že se jedná o účinky společné pro tuto třídu látek.

Výsledky studií zabývajících se mutagenicitou s využitím *in vitro/in vivo* neplánované syntézy DNA u potkanů byly negativní a znamenají, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Výsledky studií zabývajících se kancerogenicitou u myši a potkanů byly negativní.

Ve studiích na zvířeti se nezjistily žádné účinky latanoprostu na fertilitu samců či samic zvířat. Ve studiích hodnotících embryotoxicitu u potkanů nebyly pozorovány žádné embryotoxické účinky intravenózně podávaného latanoprostu (v dávkách 5, 50 a 250 mikrogramů/kg/den). Latanoprost měl však embryoleťální účinky u králíků v dávkách 5 mikrogramů/kg/den a více.

Dávka 5 mikrogramů/kg/den (přibližně 100krát vyšší než dávka klinická) měla signifikantní embryofetální toxické účinky, charakterizované zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodů.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Benzalkonium-chlorid
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339i)
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339ii)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Během studií *in vitro* bylo zjištěno, že jestliže jsou s přípravkem XALATAN míseny oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léků mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupeu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním otevřením: 2 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření: 4 týdny při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Po otevření lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Spotřebujte během 4 týdnů.

6.5 Druh obalu a velikost balení

LDPE lahvička s LDPE kapacím hrotem, HDPE šroubovací uzávěr, průhledný ochranný kryt, krabička.

Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml roztoku, což odpovídá přibližně 80 kapkám.

Velikost balení: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/164/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 3. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2025