

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vizilatan 0,05 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku očních kapek obsahuje 50 mikrogramů latanoprostu.

Jedna kapka obsahuje přibližně 1,5 mikrogramů latanoprostu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 25 mg glyceromakrogol-40-hydroxystearátu, což odpovídá 0,75 mg v každé kapce (viz bod 4.4).

Jeden ml roztoku obsahuje 6,79 mg fosfátů, což odpovídá 0,1905 mg v každé kapce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý, vodný roztok bez viditelných částic.

Hodnota pH je od 5,5 do 6,5.

Osmolalita: 260 mosmol/kg \pm 10 % je od 250 do 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí u dospělých (včetně starších pacientů).

Snížení zvýšeného IOP u pediatrických pacientů se zvýšeným IOP a pediatrickým glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování pro dospělé (včetně starších osob):

Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) jednou denně. Optimální účinek je dosažen při večerním podávání přípravku Vizilatan.

Přípravek Vizilatan nemá být podáván častěji než jednou denně, protože bylo prokázáno, že při častějším podávání se zmenšuje účinek na snížení IOP.

V případě vynechání dávky je třeba pokračovat další plánovanou dávkou jako obvykle.

Pediatrická populace:

Přípravek Vizilatan je možné používat u pediatrických pacientů 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 velmi omezené (*viz bod 5.1*).

Způsob podání

Oční podání.

Stejně jako u všech očních kapek se doporučuje na minutu stisknout slzný váček ve vnitřním koutku oka (bodová okluze), aby byla minimalizována možná systémová resorpce. Tento postup je nutno provést ihned po vkápnutí každé kapky.

Před podáním očních kapek je nutno vyjmout kontaktní čočky a za 15 minut po vkápnutí přípravku je možno čočky opět nasadit.

V případě, že pacient používá více lokálních očních léků, je nutno dodržet alespoň 5minutový interval mezi podáním jednotlivých přípravků.

Pokyny k aplikaci přípravku viz bod 6.6.

Přípravek Vizilatan je sterilní roztok bez konzervačních látek.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Tato změna barvy očí byla pozorována především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedo-hnědou, žluto-hnědou a zeleno-hnědou. Ve studiích hodnotících latanoprost bylo prokázáno, že změna obvykle nastává v prvních 8 měsících léčby, vzácně během druhého či třetího roku, a nebyla pozorována po čtvrtém roce léčby. Míra progresu pigmentace duhovky se časem snižuje a pět let je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace později než za 5 let dosud nebyl posuzován. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů objevila pigmentace duhovky (*viz bod 4.8*). Ve většině případů je změna barvy duhovky nepatrná a často není klinicky pozorována. U pacientů se smíšenou barvou duhovky se incidence pohybovala od 7 do 85 %, přičemž nejvyšší výskyt byl zaznamenán u pacientů se žluto-hnědou duhovkou. U pacientů s homogenně modrou barvou duhovky nebyla pozorována žádná změna a u pacientů s homogenně šedýma, zelenýma nebo hnědýma očima byla změna pozorována pouze vzácně.

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*).

Ke změně barvy dochází v důsledku zvýšeného obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoli v důsledku vyššího počtu melanocytů. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka, ale zhnědnout může celá duhovka nebo některé její části. Po ukončení léčby nebylo pozorováno další přibývání hnědého pigmentu v duhovce. Podle dosavadních klinických hodnocení není doprovázeno žádnými symptomy nebo patologickými změnami.

Léčba neovlivnila pigmentové névy ani pigmentové skvrny na duhovce. Během klinických hodnocení nebyla pozorována akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny ani jinde v přední oční komoře. Z pětileté klinické zkušenosti vyplývá, že zvýšená pigmentace duhovky nemá žádné negativní klinické následky, a že latanoprost lze i nadále používat, jestliže dojde k pigmentaci duhovky. Pacienti však mají být pravidelně sledováni a léčbu přípravkem Vizilatan je možno podle klinické situace ukončit.

S aplikací latanoprostu u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou jen omezené zkušenosti. S aplikací přípravku Vizilatan u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu nebo u zánětlivých očních onemocnění nejsou zkušenosti. Přípravek Vizilatan nemá na zornici žádný účinek nebo jsou jeho účinky jen nepatrné, dosud však nejsou žádné zkušenosti s akutními atakami u glaukomu s uzavřeným úhlem. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost při používání přípravku Vizilatan u těchto onemocnění, dokud nebudou získány další zkušenosti.

O použití latanoprostu během peroperačního období při chirurgické léčbě katarakty existují omezené údaje ze studií. U těchto pacientů má být přípravek Vizilatan používán s opatrností.

Přípravek Vizilatan je nutné používat s opatrností u pacientů s anamnézou herpetické keratitidy a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní keratitidy způsobené *herpes simplex virem* a u pacientů s anamnézou rekurentní herpetické keratitidy související s podáváním analog prostaglandinu.

V průběhu léčby byl popsán makulární edém (viz bod 4.8), většinou u pacientů s afakii, pseudoafakii s roztržením zadního pouzdra oční čočky nebo s čočkami implantovanými do přední oční komory, či u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik cystoidního makulárního edému (například s diabetickou retinopatií a s okluzí cév sítnice). Přípravek Vizilatan se má používat s opatrností u pacientů s afakii, pseudoafakii s roztržením zadního pouzdra čočky nebo s čočkami implantovanými do přední oční komory a u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik cystoidního makulárního edému.

U pacientů se známými predispozičními rizikovými faktory pro vznik iritidy/uveitidy musí být přípravek Vizilatan používán s opatrností.

U pacientů s astmatem jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti, ale po uvedení přípravku na trh byly hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dyspnoe. Pacienty s diagnózou asthma bronchiale je tedy nutno léčit s opatrností, dokud nebudou k dispozici dostatečné zkušenosti (viz také bod 4.8).

Byla pozorována změna zbarvení kůže v periorbitální oblasti, většina hlášených případů se týkala japonských pacientů. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že změna zbarvení kůže v periorbitální oblasti není trvalá a v některých případech se při pokračující léčbě latanoprestem opět obnovilo původní zbarvení.

Přípravek Vizilatan může postupně měnit oční řasy a jemné chloupky u léčeného oka a v jeho okolí; k těmto změnám patří prodloužení, zesílení, zvýšená pigmentace, zvýšený počet řas či chloupků a nesprávný směr růstu řas. Změny jsou po ukončení léčby reverzibilní.

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 kongenitálním glaukomem (PCG), je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

Pomocné látky

Přípravek Vizilatan obsahuje glyceromakrogol-40-hydroxystearát, který může způsobit kožní reakce. Tento léčivý přípravek obsahuje 0,19 mg fosfátů v jedné kapce, což odpovídá 6,79 mg/ml.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

Po souběžném podání dvou analog prostaglandinu byly hlášeny případy paradoxního zvýšení IOP. Proto se nedoporučuje používání dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinů nebo derivátů prostaglandinů.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost latanoprostu pro používání u těhotných žen nebyla zjištěna. Má potenciální nebezpečné farmakologické účinky na průběh těhotenství, na plod nebo na novorozence. Přípravek Vizilatan se tudíž v těhotenství nemá podávat.

Kojení

Latanoprost a jeho metabolity se mohou vylučovat do lidského mateřského mléka, proto se přípravek Vizilatan nemá kojícím ženám podávat, nebo má být kojení během léčby přerušeno.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vizilatan má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Stejně jako aplikace ostatních očních přípravků, může podávání očních kapek 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 týká očí. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů objevila pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Další nežádoucí účinky na oči jsou obvykle přechodné a objevují se po aplikaci dávky.

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů stanovit).

| Třída orgánových systémů | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|---|--|--|---|--|--------------------------------|---|
| <i>Infekce a infestace</i> | | | | Herpetická keratitida *§ | | Nazofaryngitida, Infekce horních cest dýchacích |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | | | Bolest hlavy*, závrat'* | | | |
| <i>Poruchy oka</i> | Hyperpigmentace duhovky; hyperemie spojivky; podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa v oku); změny řas a jemných chloupků (prodloužení, zesílení, zvýšení pigmentace a počtu) | Keratitis punctata, většinou bez symptomů; blefaritida; bolest oka; fotofobie, konjunktivitida*. | Otoky očních víček; suché oko; keratitida*; rozmazané vidění; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému*; uveitida* | Iritida*; korneální edém*, korneální eroze; periorbitální edém; trichiáza*; distichíáza; cysta duhovky*; pigmentace víčka, oční pemfigoid* | Prohloubený záhyb očního víčka | Erytém očního víčka*, iritace očního víčka*, krusty na okraji víčka*, zvýšená tvorba slz* |
| <i>Srdeční poruchy</i> | | | Angina pectoris; palpitace* | | Nestabilní angina pectoris | |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | | | Astma*; dyspnoe* | Exacerbace astmatu | | |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> | | | Vyrážka | Pruritus, lokalizovaná | | |

| | | | | | | |
|---|--|--|-------------------------|-------------------------|--|--|
| | | | | kožní reakce na víčkách | | |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | | | Myalgie*; artralgie* | | | |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | | | Bolesti na hrudi* | | | |

*nežádoucí účinky identifikované po uvedení na trh

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), 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 podskupinách 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 tím, 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

Při předávkování přípravkem Vizilatan nejsou známy žádné jiné nežádoucí účinky než podráždění oka a hyperemie spojivek.

Léčba

Intravenózní infuze 3 mikrogramů/kg u zdravých dobrovolníků nevyvolala žádné symptomy, ale dávka 5,5 - 10 mikrogramů/kg způsobila nauzeu, bolesti břicha, závratě, únavu, návaly horkosti a pocení.

Při pokusech na opicích byl latanoprost podáván intravenózní infuzí v dávkách až 500 mikrogramů/kg bez větších účinků na kardiovaskulární systém.

Intravenózní podání latanoprostu opicím bylo spojeno s přechodnou bronchokonstrikcí. U pacientů se středně závažným bronchiálním astmatem latanoprost nevyvolal bronchokonstrikci při lokální aplikaci do očí v dávce sedmkrát vyšší, než je klinická dávka přípravku Vizilatan.

V případě předávkování přípravkem Vizilatan by léčba měla být symptomatická.

V případě náhodného požití přípravku Vizilatan mohou být užitečné tyto informace: Jedna lahvička obsahuje 125 mikrogramů latanoprostu. Více než 90 % se metabolizuje při prvním průchodu játry.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, analoga prostaglandinů
ATC kód: S01EE01.

Mechanismus účinku

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F2 α , je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje IOP zvýšením odtoku nitrooční tekutiny z oka. Snížení IOP u člověka začíná tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snížení tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Studie prováděné na zvířatech a u lidí prokázaly, že hlavním mechanismem účinku je zvýšený odtok nitrooční tekutiny uveosklerální cestou, ačkoli u člověka bylo zjištěno i určité usnadnění odtoku (snížení odtokové rezistence).

Farmakodynamické účinky

Pivovní studie prokázaly, že latanoprost 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 významný účinek na tvorbu nitrooční tekutiny. Latanoprost nemá žádný vliv na hematookulární bariéru.

Při podání klinické dávky opicím bylo prokázáno, že latanoprost nemá žádné účinky na nitrooční krevní oběh nebo jsou tyto účinky zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až středně závažné konjunktivální či episklerální hyperemie.

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

Latanoprost v průběhu krátkodobé léčby nevyvolává únik fluoresceinu do zadního segmentu pseudofakických očí u lidí.

Při podávání latanoprostu v klinických dávkách nebyly zjištěny žádné významnější farmakologické účinky na kardiovaskulární nebo respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrické populace ve věku ≤ 18 let byla potvrzena ve 12týdenní dvojitě maskované klinické studii s latanoprostem porovnávaným s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a pediatrickým glaukomem. Bylo požadováno, aby novorozenci zařazení do studie byli starší než gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostávali buď 50 mikrogramů/ml roztok latanoprostu jedenkrát denně nebo 0,5% roztok timololu (nebo 0,25% u subjektů mladších než 3 roky) 2krát denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo průměrné snížení 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. Nicméně z pediatrické klinické studie 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 PCG bylo u skupiny používající latanoprost i používající timolol obdobné. Podskupina s glaukomem jiným, než primárně kongenitálním (juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykazovala stejné výsledky jako podskupina s PCG.

Účinek na IOP byl pozorován po 1. týdnu léčby (viz tabulka) a udržel se během celé 12týdenní periody studie, 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 neintervenci (NI) dlouhodobé peregistrační 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 tříletého období studie a sedmileté prodloužené následné studie u pediatrických pacientů s glaukomem nebo zvýšeným nitroočním tlakem (IOP). Celkem 115 pacientů bylo převedeno z parentní studie a bylo součástí rozboru s plnou analýzou dat (FAS). Pacienti splňující kritéria studie (< 18 let), byli rozděleni do 3 skupin: 76 pacientů ve skupině s latanoprostem

(kontinuálně léčených latanoprostem po dobu ≥ 1 měsíce); 1 pacient ve skupině s analogy prostaglandinů (PGA) jinými než latanoprost (kontinuálně léčených jinými PGA než latanoprost po dobu ≥ 1 měsíce) a 38 pacientů ve skupině neexponované PGA (bez kontinuální léčby PGA po dobu ≥ 1 měsíce). Výsledky studie naznačovaly, že změny hyperpigmentace oka byly pozorovány pouze u malého počtu 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.

Žádné závažné nežádoucí účinky (SAE) nebyly považovány za související se studijní léčbou. Většina hlášených nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (TEAE) byla ve třídě orgánových systémů – Poruchy oka, které byly převážně mírné a byly častěji hlášeny ve skupině exponované latanoprostu než ve skupině neexponované PGA. Ve srovnání se stávajícím bezpečnostním profilem nebyly identifikovány žádné klinicky významné bezpečnostní problémy nebo nové bezpečnostní problémy/odlišné frekvence nežádoucích účinků (AE). Celkově je míra cílových ukazatelů bezpečnosti pozorovaná v této studii srovnatelná s mírami nežádoucích účinků uváděnými v předchozích pediatrických studiích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Latanoprost (molekulární hmotnost 432,58) je isopropyl ester, který je prekurzor účinné látky a sám o sobě není účinný, ale hydrolyzou na kyselinu latanoprostovou se stává biologicky aktivní.

Tento prekurzor je dobře absorbován rohovkou a veškerá aktivní látka, jež se dostane do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během průchodu rohovkou.

Distribuce

Ze studií u člověka vyplývá, že maximální koncentrace v nitrooční tekutině je dosaženo přibližně za dvě hodiny po lokální aplikaci latanoprostu. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a v očních víčkách. Do zadního segmentu oka se dostane pouze nepatrné množství léčivé látky.

Distribuční objem u člověka po intravenózním podání očních kapek latanoprostu 50 mikrogramů/ml konzervovaných benzalkonium-chloridem je $0,16 \pm 0,02$ l/kg a po očním podání 0,36 l/kg.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Plasmatický poločas léku u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná biologická aktivita nebo byla zjištěna 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 50 mikrogramů/ml, 1 kapka 1krát denně do každého oka po dobu nejméně 2 týdnů. Systémová expozice kyseliny latanoprostové byla přibližně 2krát vyšší u věkové skupiny 3 až <12 let a 6krát vyšší u věkové skupiny <3 roky v porovnání s dospělými; bylo ale dodrženo široké rozmezí bezpečnosti pro celkové nežádoucí účinky (*viz bod 4.9 Předávkování*). Medián doby potřebné k dosažení vrcholných plazmatických koncentrací byl 5 minut po podání dávky u

všech věkových skupin. Medián plazmatického eliminačního poločasu byl krátký (<20 minut), obdobný u dětí i dospělých, a neměl za následek akumulaci kyseliny latanoprostové v systémovém oběhu v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémová toxicita latanoprostu byla zkoumána u několika živočišných druhů. Obecně platí, že latanoprost je dobře snášen. Má velmi příznivé bezpečnostní rozpětí; dávka vyvolávající projevy celkové toxicity je přinejmenším tisíckrát vyšší než klinická dávka lokálně aplikovaná do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně stokrát 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 zvířatech nebylo zjištěno, že by latanoprost měl senzibilizující vlastnosti.

Při použití dávek až do 100 mikrogramů/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 mikrogramů/oko/den) u králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko. U opic však latanoprost způsobil zvýšení pigmentace duhovky.

Mechanismem zvýšené pigmentace je pravděpodobně stimulace tvorby melaninu v melanocytech duhovky, ale nebyly pozorovány proliferativní změny. Změna barvy duhovky může být trvalá.

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

V testech reverzní mutace u bakterií, genové mutace u lymfomu myši a v mikrojádřerkovém testu u myši byl latanoprost vyhodnocen jako negativní. Na lidských lymfocytech in vitro byly pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly prokázány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F_{2α}, z čehož vyplývá, že se jedná o účinky společné pro tuto třídu látek.

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

Při studiích prováděných na zvířatech nebyl u latanoprostu zjištěn účinek na samčí ani samičí fertilitu. Po intravenózním podání latanoprostu (5, 50 a 250 mg/kg/den) nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Latanoprost však vykazoval embryoletální účinky u králíků při dávkách 5 mikrogramů/kg/den a vyšších.

Dávka 5 mg/kg/den (přibližně stonásobek klinické dávky) způsobila významnou embryofetální toxicitu charakterizovanou zvýšeným výskytem pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-40-hydroxystearát
Chlorid sodný
Dinatrium-edetát

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že pokud jsou s přípravkem Vizilatan smíseny oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léčiv s přípravkem Vizilatan mají být oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti: 2 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření: 4 týdny
Žádné zvláštní podmínky uchovávání nejsou vyžadovány.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení


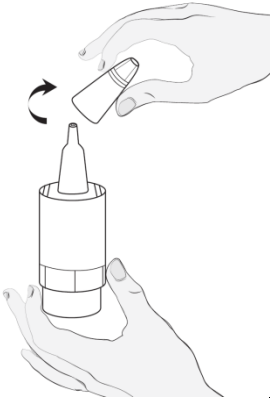


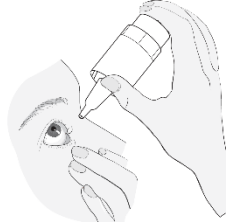
Přípravek Vizilatan je čirý, bezbarvý, vodný roztok, dodávaný v krabičce obsahující 5ml bílý, vícedávkový obal (HDPE) s pumpičkou (PP, HDPE, LDPE) s oranžovým tlakovým válcem a víčkem (HDPE). Lahvička obsahuje 2,5 ml roztoku odpovídajících přibližně 80 kapkám roztoku.


Dostupné velikosti balení: 1, 3 nebo 4 lahvičky s 2,5 ml roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití

| | |
|--|---|
|  <p>1a</p>  <p>1b</p> | <ul style="list-style-type: none">• Vyjměte lahvičku (obrázek 1a) z krabičky a poznamenejte si datum otevření na krabičce i lahvičce na k tomu určeném místě.• Vezměte si přípravek a zrcátko.• Umyjte si ruce.• Odstraňte víčko (obrázek 1b). |
|  <p>2</p> | <ul style="list-style-type: none">• Držte lahvičku dnem vzhůru, palec opřete o válcovitou část aplikátoru a další prsty o dno lahvičky. Před prvním použitím pumpujte opakovaně aplikátorem asi 15krát, (obrázek 2). Případný bělavý vzhled kapek Vás nemusí znepokojovat. |
|  <p>3</p> | <ul style="list-style-type: none">• Zakloňte hlavu nebo hlavu Vašeho dítěte dozadu. Prstem jemně stáhněte dolní víčko postiženého oka, až se vytvoří “kapsa” mezi okem a víčkem. Zde budete aplikovat kapku přípravku (obrázek 3).• Špičku kapátka umístěte do blízkosti oka. Dle potřeby použijte zrcátko. |
|  | <ul style="list-style-type: none">• Nedotýkejte se kapací koncovkou oka, víčka ani okolních a jiných povrchů. Může dojít ke kontaminaci roztoku.• Jemně stiskněte dno lahvičky, aby se uvolnila kapka přípravku (obrázek 4).• Pokud minete, zkuste to znovu. |

| | |
|---|--|
| 4 | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> Po použití přípravku zmáčkněte prstem vnitřní koutek postiženého oka u nosu na 1 minutu (obrázek 5). Pomůže to zabránit proniknutí přípravku do zbytku těla. |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> Pokud máte používat přípravek pro obě oči, opakujte stejný postup s druhým okem. Lahvičku ihned po použití pevně uzavřete. Používejte pouze jednu lahvičku přípravku najednou. Neodstraňujte víčko lahvičky, dokud nechcete přípravek použít. Aby se předešlo infekci, musíte 4 týdny po prvním otevření lahvičku zlikvidovat a použít novou lahvičku. |

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/174/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 8. 2018
Datum prodloužení registrace: 7. 12. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2026