

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xaloptic Neo 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů.

Jedna kapka obsahuje latanoprostum přibližně 1,5 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 6,4 mg fosfátů (0,2 mg v 1 kapce) (jako hydrogenfosforečnan sodný a monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky).

Roztok je čirá, bezbarvá tekutina

pH je v rozmezí 5,5 – 6,5.

Osmolalita je v rozmezí 250 – 320 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a okulární hypertenzí.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších pacientů):*

Doporučená léčba spočívá v podání jedné kapky do postiženého oka (očí) jednou denně. Optimálního účinku je dosaženo, když se latanoprost podává večer.

Frekvence podávání latanoprostu nemá být podáván častěji než jedenkrát denně. Bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek menší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

Pokud dojde k vynechání podání jedné dávky, léčba má pokračovat podáním další dávky v obvyklém čase.

Stejně 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 mohou být čočky opět vráceny.

Pokud je podáván více než jeden lokální oční léčivý přípravek, má být mezi jednotlivými přípravky zachováván časový odstup nejméně pěti minut. Oční masti mají být aplikovány jako poslední.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Xaloptic Neo 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 (4 pacienti) jsou omezené (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

##### Oční podání

Přípravek Xaloptic Neo je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky.

Po odstranění uzávěru je přípravek Xaloptic Neo připraven k použití. Aby nedošlo ke kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, abyste se hrotem kapátka lahvičky nedotýkali očních víček, okolních ploch nebo jiných povrchů.

### **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**

Latanoprost 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.

Tato změna v barvě oka byla pozorována především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modro-hnědou, šedo-hnědou, žluto-hnědou a zeleno-hnědou.

Ve studiích s latanoprostem nastává změna obvykle během prvních 8 měsíců léčby, vzácně během druhého nebo třetího roku a nebyl pozorován po čtvrtém roce léčby. Rychlost progresu pigmentace duhovky klesá s časem a je stabilní po 5 letech. Účinek zvýšené pigmentace delší než 5 let nebyl hodnocen. V otevřené bezpečnostní studii latanoprostu trvající 5 let došlo u 33 % pacientů k pigmentaci duhovky (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 incidencí 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.

Změna barvy duhovky je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoliv zvýšením počtu melanocytů. Typicky 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 změnami.

V průběhu léčby 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 latanoprostem může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba latanoprostem může být přerušena, jestliže k tomu klinická situace opravňuje.

Zkušenosti s použitím latanoprostu u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou pouze omezené. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním latanoprostu u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu, zánětlivých stavů oka. Latanoprost 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 latanoprost s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

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

Latanoprost se má používat s opatrností u pacientů s anamnézou herpetické keratitidy a je třeba se mu vyhýbat v případech aktivní keratitidy způsobené *virem herpes simplex* a u pacientů s anamnézou rekurentní herpetické keratitidy spojené s podáváním analog prostaglandinu.

Byly hlášeny případy výskytu makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakií, u pacientů a 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 venózní okluze). Latanoprost má být používán s opatrností 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.

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

U pacientů s bronchiálním astmatem existují jen omezené zkušenosti, ale po uvedení latanoprostu na trh byly hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dyspnoe. Než bude k dispozici dostatek zkušeností, doporučuje se u pacientů s astmatem používat latanoprost s opatrností (viz též bod 4.8).

Bylo pozorováno periorbitální zbarvení pokožky, převážná většina zpráv pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost ukazuje, že zbarvení pokožky v okolí očních není trvalé a v některých případech vymizí i při pokračování léčby latanoprestem.

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.

#### *Pediatrická populace*

Údaje o účinnosti a bezpečnosti ve věkové skupině pacientů mladších než 1 rok (4 pacienti) 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 až <3 roky, které především trpí primárně vrozeným glaukomem, je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

Dlouhodobá bezpečnost léčby latanoprestem u dětí nebyla potvrzena.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

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

#### *Pediatrická populace*

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Bezpečnost latanoprostu 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. Tento léčivý přípravek proto nemají používat kojící ženy nebo má být kojení během léčby přerušeno.

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako u jiných očních přípravků, může podávání očních kapek přechodně způsobit rozmazané vidění. Do vymizení těchto symptomů nemají pacienti nemají řídit ani obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### a. Shrnutí bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků se vztahuje k oku. V otevřené 5leté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů vyvinula pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Další oční nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po podání dávky.

### b. Nežádoucí účinky uvedené v tabulce

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do kategorií dle frekvence následujícím způsobem: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů  | Velmi časté<br>$\geq 1/10$                                                                                                                                                    | Časté<br>$\geq 1/100$ až<br>$< 1/10$                                                           | Méně časté<br>$\geq 1/1\,000$ až<br>$< 1/100$                                                                      | Vzácné<br>$\geq 1/10\,000$ až<br>$< 1/1\,000$                                                                                                                                            | Velmi vzácné<br>$< 1/10\,000$                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace       |                                                                                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                    | Herpetická keratitida*§                                                                                                                                                                  |                                                                                         |
| Poruchy nervového systému |                                                                                                                                                                               |                                                                                                | Bolest hlavy*; závratě*                                                                                            |                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |
| Poruchy oka               | Hyperpigmentace duhovky; mírná až středně závažná hyperemie spojivky; podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa), změny řas a chloupků | Keratitis punctata většinou bez příznaků; blefaritida; bolest oka; fotofobie; konjunktivitida* | Edém očních víček; suché oko; keratitida*; rozmazané vidění; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému*; | Iritida*; korneální edém*; korneální eroze; periorbitální edém; trichiáza*; distichiáza; cysta duhovky*§; lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách; ztmavnutí kůže na očních víčkách; | Změny v periorbitální oblasti a změny víčka způsobující prohloubení záhybu očního víčka |

|                                                               |                                                                                          |  |                                   |                                    |                                  |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                                                               | očního víčka<br>(prodloužení,<br>zesílení,<br>pigmentace nebo<br>nárůst jejich<br>počtu) |  | uveitida*                         | pseudopemfigoid<br>oční spojivky*§ |                                  |
| Srdeční poruchy                                               |                                                                                          |  | Angina<br>pectoris;<br>palpitace* |                                    | Nestabilní<br>angina<br>pectoris |
| Respirační,<br>hrudní a<br>mediastinální<br>poruchy           |                                                                                          |  | Astma*;<br>dyspnoe*               | Exacerbace<br>astmatu              |                                  |
| Gastrointestinální<br>poruchy                                 |                                                                                          |  | Nauzea;<br>zvracení               |                                    |                                  |
| Poruchy kůže a<br>podkožní tkáně                              |                                                                                          |  | Vyrážka                           | Pruritus                           |                                  |
| Poruchy svalové<br>a kosterní<br>soustavy a<br>pojivové tkáně |                                                                                          |  | Myalgie*;<br>artralgie*           |                                    |                                  |
| Celkové poruchy<br>a reakce v místě<br>aplikace               |                                                                                          |  | Bolest na<br>hrudi*               |                                    |                                  |

\*Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení latanoprostu na trh

§ Frekvence nežádoucího účinku je odhadnuta pomocí „Pravidla 3“

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

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejsou uvedeny žádné informace

d. Pediatrická populace

Ve 2 krátkodobých klinických studiích ( $\leq 12$  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.

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### *Symptomy*

V případech předávkování latanoprostem nejsou známy, kromě iritace oka a konjunktivální hyperemie žádné další oční nežádoucí projevy.

Pokud by byl latanoprost 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 vedla k průměrným plazmatickým koncentracím 200násobně vyšším než během klinické léčby a nevyvolala žádné příznaky, dávka 5,5–10 mikrogramů/kg však vyvolala nauzeu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. U opic byly v intravenózní infuzi podány dávky do 500 mikrogramů/kg bez závažných účinků na kardiovaskulární systém.

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

### *Léčba*

V případech předávkování latanoprostem má být nasazena symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, ATC kód: S01EE01

#### Mechanismus účinku

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením 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 u lidí svědčí o tom, že hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou, ačkoliv 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).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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 středně těžké konjunktivální a episclerální 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.

#### *Pediatrická populace*

Účinnost latanoprostu u dětí a dospívajících ve věku  $\leq 18$  let byla potvrzena ve 12týdenní dvojité maskované studii s latanoprestem porovnávaným 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 0,005% roztok latanoprostu 1x denně nebo 0,5% roztok timololu (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 užívající 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 užívající latanoprost i užívající 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, stejně jako u dospělých.

| Tabulka: Snížení IOP (mmHg) ve 12.týdnu podle léčivé látky a základní diagnózy |                     |                 |                 |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                | latanoprost<br>n=53 |                 | timolol<br>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)    |                 |
| p-hodnota vs. timolol                                                          | 0,2056              |                 |                 |                 |
|                                                                                | PCG<br>n=28         | Non-PCG<br>n=25 | PCG<br>n=26     | Non-PCG<br>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)    |
| p- hodnota vs. timolol                                                         | 0,6957              | 0,1317          |                 |                 |

SE: standardní chyba

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Latanoprost (molární hmotnost 432,58) je isopropyl ester, který je prekurzorem léčivé látky a sám o sobě není účinný. Ale biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostovou.

#### Absorpce

Tento prekurzor léčivé látky je dobře absorbován 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 hlavně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách. Pouze nepatrné množství léku se dostává do oblasti zadního segmentu.

### Biotransformace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostu. Látka se metabolizuje především v játrech. Poločas rozpadu v plazmě u člověka je 17 minut.

### Eliminace

U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor- metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech 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 věku 18 let) s oční hypertenzí a glaukomem byla provedena otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostové. Všechny věkové skupiny byly léčeny 0,005% roztokem latanoprostu v dávce 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 doby potřebné 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 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, stejně jako systémová 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 zvířatech 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 mikrogramu/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 mikrogramů/oko/den způsobilo rozšíření oční štěrbin. 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* byly na lidských lymfocytech pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly rovněž prokázány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F<sub>2α</sub>, což ukazuje, že se jedná o účinky společné pro tuto třídu látek.

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

Ve studiích na zvířatech 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 embryoletní



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

Hydrogenfosforečnan sodný

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Polysorbát 80

Dihydrát dinatrium-edetátu

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Zředěná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Doba použitelnosti po otevření:

2,5 ml: 30 dní

7,5 ml: 90 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Obal se skládá z HDPE lahvičky uzavřené vícedávkovým aplikátorem s pumpičkou (PP, HDPE, LDPE) a HDPE uzávěru a PP opory palce.

Přípravek Xaloptic Neo je k dispozici v následujících velikostech balení:

1 lahvička x 2,5 ml

1 lahvička x 7,5 ml

2 lahvičky x 7,5 ml

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Do 29. 2. 2024

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Karolkowa 22/24; 01 - 207 Warszawa

Polsko

Od 1. 3. 2024

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/316/20-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 1. 2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 1. 2024