

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vizilatan 0,05 mg/ml
očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu .
Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramu latanoprostu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 25 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu 40 (pozri časť 4.4).
Každý ml roztoku obsahuje 6,79 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky
Číry, bezfarebný vodný roztok bez viditeľných častíc.

pH: 5,5 - 6,5
Osmolalita: 260 mOsm / kg \pm 10%

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou u dospelých (vrátane starších).

Zníženie zvýšeného VOT u pediatrických pacientov so zvýšeným VOT a pediatrickým glaukómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších pacientov)

Odporúčaná liečba je jedna kvapka do postihnutého oka/očí jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa Vizilatan podáva večer.

Vizilatan sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát denne, pretože sa dokázalo, že častejšie podávanie znižuje jeho účinok na zníženie VOT.

Ak sa vynechá jedna dávka v liečbe sa má pokračovať nasledujúcou dávkou ako obvykle.

Pediatrická populácia

Vizilatan sa môže 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 mladšej ako 1 rok (4 pacienti) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Tak ako aj pri iných očných kvapkách, na zníženie nožnej systémovej absorpcie sa odporúča stlačiť slzný vačok v mediálnom kútiku oka (oklúzia slzného bodu) na jednu minútu. Má sa to vykonať okamžite po instilácii každej kvapky.

Kontaktné šošovky sa majú pred použitím očných roztokových kvapiek vybrať a môžu sa opäť vložiť po 15 minútach.

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, lieky sa majú podávať minimálne s 5-minútovým odstupom.

Pokyny na podávanie lieku pozri časť 6.6.

Vizilatan, očné roztokové kvapky, je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačné látky.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vizilatan môže postupne meniť sfarbenie oka zvýšením množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Pred začiatkom liečby musia byť pacienti informovaní o nožnej trvalej zmene farby oka. Unilaterálna liečba môže mať za následok trvalú heterochromiu.

Tieto zmeny v sfarbení oka sa pozorovali prevažne u pacientov, ktorí mali zmiešanú farbu dúhoviek, ako je modro-hnedá, šedo-hnedá, žlto-hnedá alebo zeleno-hnedá. V štúdiách s latanoprostom dochádza k nástupu zmeny obvykle počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roku a po štvrtom roku liečby sa zmena nepozorovala. Miera progresie pigmentu v dúhovke sa časom znižuje a stabilizuje sa po piatich rokoch. Účinok zvýšenej pigmentácie po piatich rokoch sa nehodnotil. V 5-ročnej otvorenej štúdii o bezpečnosti latanoprostu sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri 4.8). Zmena farby dúhovky je vo väčšine prípadov malá a často sa klinicky nepozorovala. Incidencia u pacientov so zmiešaným sfarbením dúhoviek sa pohybovala od 7 do 85 %, pričom najvyšší výskyt sa zaznamenal pri žlto-hnedých dúhovkách. U pacientov s homogénnymi modrými očami sa zmeny farby oka nepozorovali a u pacientov s homogénnymi šedými, zelenými alebo hnedými očami sa zmeny pozorovali len zriedkavo.

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 ukončení liečby sa nepozorovalo ďalšie zvýšenie hnedej pigmentácie dúhovky. Doposiaľ sa v klinických skúšaniach nezistila súvislosť so žiadnymi symptómami alebo patologickými zmenami.

Liečbou nie sú ovplyvnené ani pehy, ani névy na dúhovke. V klinických skúšaniach sa nepozorovala 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 očných roztokových kvapiek s obsahom latanoprostu sa môže pokračovať aj v prípade pigmentácie dúhovky. Pacienti však musia byť pravidelne monitorovaní a ak si to vyžaduje klinický stav, liečba Vizilatanom sa môže prerušiť.

Skúsenosti s používaním očných roztokových kvapiek s obsahom latanoprostu v prípade chronického glaukómu so zatvoreným uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pacientov s pigmentovým glaukómom sú limitované. Nie sú skúsenosti s používaním Vizilatanu v prípade zápalového a neovaskulárneho glaukómu alebo zápalových očných ochorení.

Vizilatan nemá žiadny alebo len malý účinok na zrenicu, ale nie sú skúsenosti v prípade akútneho záchvatu pri glaukóme so zatvoreným uhlom. Preto sa odporúča Vizilatan v týchto prípadoch používať s opatrnosťou, pokiaľ sa nezíska viac skúseností.

Skúsenosti s používaním očných roztokových kvapiek s obsahom latanoprostu v perioperačnom období pri chirurgickom výkone na odstránenie katarakty sú obmedzené. Vizilatan sa musí u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Vizilatan 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.

Vyskytli sa hlásenia o makulárnom edéme (pozri časť 4.8) najmä u afakických pacientov, u pseudoafakických pacientov s ruptúrou zadnej časti puzdra šošovky alebo šošovkami v prednej očnej komore alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi cystoidného makulárneho edému (ako je diabetická retinopatia a oklúzia sietnicových vén). Vizilatan sa má používať s opatrnosťou u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s ruptúrou zadnej časti puzdra šošovky alebo prednokomorovými vnútroočnými šošovkami, alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi cystoidného makulárneho edému.

U pacientov so známou predispozíciou rizikových faktorov na iritídu/uveitídu sa Vizilatan musí používať s opatrnosťou.

Skúsenosti u pacientov s astmou sú obmedzené, no po uvedení lieku na trh sa hlásili nejaké prípady zhoršenia astmy a/alebo dyspnoe. Preto sa musia astmatickí pacienti liečiť s opatrnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti (pozri aj 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 pri pokračovaní liečby očnými roztokovými kvapkami s obsahom latanoprostu.

Vizilatan môže postupne meniť očné riasy a jemné chlčky v liečenom oku a v okolitých miestach, tieto zmeny zahŕňajú predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie, počtu očných rias alebo chlpcov a nesprávny rast očných rias. Zmeny očných rias sú po ukončení liečby reverzibilné.

Pediatrická populácia

Údaje o účinnosti a bezpečnosti vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) 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 vo veku od 0 do < 3 rokov veku s prevažne primárnym vrodeným glaukómom (Primary Congenital Glaucoma, PCG), zostáva chirurgický zákrok (napríklad trabekulotómia/goniotómia) liečbou prvej línie.

Bezpečnosť pri dlhodobom používaní u detí doteraz nebola stanovená.

Pomocné látky

Vizilatan obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40, ktorý môže vyvolať kožné reakcie. Tento liek obsahuje 0,19 mg fosforečnanov v každej kvapke, čo zodpovedá 6,79 mg/ml.

4.5 Liekové a iné interakcie

Konečné údaje o liekových interakciách nie sú k dispozícii.

Hlásili sa paradoxné zvýšenia VOT po súbežnom očnom podaní dvoch analógov prostaglandínov. Preto sa použitie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov neodporúča.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť použitia tohto lieku počas gravidity u ľudí nie je stanovená. Má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod a novorodenca. Preto sa Vizilatan nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka, a preto sa Vizilatan nesmie používať u dojčiacich žien alebo sa dojčenie musí ukončiť.

Fertilita

Nezistil sa žiadny vplyv latanoprostu na fertilitu samcov alebo samíc v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vizilatan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tak ako je bežné pri iných očných liekoch, instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné neostré videnie. Pokým to neodznie, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Väčšina nežiaducich reakcií súvisela s očným systémom. V 5-ročnej otvorenej štúdií o bezpečnosti latanoprostu sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Ostatné očné nežiaduce reakcie sú zvyčajne prechodné a vyskytujú sa pri podaní odporúčanej dávky.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu, kategorizovanej podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy				herpetická keratitída*		nazofaryngitída infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy*, závrat*			
Poruchy oka	zvýšená pigmentácia dúhovky; konjunktiválna hyperémia, dráždenie očí (pálenie, pocit	škvrnitá keratitída, väčšinou bez symptómov; blefaritída; bolesť očí, fotofóbia,	edém očného viečka; suché oko; keratitída*; rozmazané videnie; makulárny	iritída*; edém rohovky*; erózia rohovky; periorbitálny edém; trichiáza*; distichiáza;	prehlbovanie viečkovej ryhy	erytém očných viečok*; dráždenie očných viečok*; chrasta na

	piesku v očiach, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa v oku); zmeny očných rias a jemných chlčpkov (predĺženie, zhrubnutie, zvýšená pigmentácia a zvýšený počet)	konjunktivitíd a*	edém vrátane cystoidného makulárneho edému *; uveitída *	cysta dúhovky*; pigmentácia viečka, očný pemfigoid*		okraji očného viečka, zvýšené slzenie*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Angina pectoris; búšenie srdca*		nestabilná angina	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma *; dýchavičnosť*	zhoršenie astmy		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožná vyrážka,	pruritus, lokalizovaná kožná reakcia na očných viečkach		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia*; artralgia*			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť na hrudníku*			

*nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh

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 skúšaníach (≤ 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.

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

Symptómy

Okrem podráždenia oka a konjunktiválnej hyperémie nie sú známe žiadne iné očné nežiaduce účinky pri predávkovaní Vizilatanom.

Liečba

Intravenózna infúzia 3 mikrogramov/kg nevyvolala u zdravých dobrovoľníkov žiadne symptómy, ale dávka 5,5 - 10 mikrogramov/kg spôsobila nauzeu, bolesť brucha, závrat, 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 sa spájalo s prechodnou bronchokonstrikciou. Avšak u pacientov so stredne ťažkou bronchiálnou astmou latanoprost podaný lokálne do očí v dávke zodpovedajúcej 7-násobku klinickej dávky Vizilatanu nevyvolal bronchokonstrikciu.

V prípade predávkovania Vizilatanom má byť liečba symptomatická.

V prípade náhodného prehltnutia Vizilatanu môžu byť užitočné nasledovné informácie: Jedna fľaška obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu. Viac ako 90 % sa metabolizuje počas prvého prechodu pečťou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, antiglaukomatiká a miotiká, prostaglandínové analógy
ATC kód: S01EE01

Mechanizmus účinku

Liečivo latanoprost, analóg prostaglandínu F_{2α}, je selektívny prostanoidný agonista FP receptorov, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. K zníženiu VOT u človeka dochádza asi tri až štyri hodiny po aplikovaní a maximálny účinok sa dosiahne po ôsmich až dvanástich 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).

Farmakodynamické účinky

V pivotných štúdiách bolo zistené, že latanoprost je účinný ako monoterapia. Navyše boli vykonané klinické štúdie skúmajúce kombinácie. Tie zahŕňajú štúdie, ktoré ukazujú, že latanoprost je účinný v kombinácii s beta-adrenergickými antagonistami (timolol). Krátkodobé (1 alebo 2-týždňové) štúdie ukazujú, že účinok latanoprostu je aditívny v kombinácii s adrenergickými antagonistami (dípivalyl epinefrín), perorálnymi inhibítormi karbo-anhydrázy (acetazolamid) a aspoň čiastočne nápomocný s cholinergnými agonistami (pilocarpín).

Klinické štúdie ukázali, že latanoprost nemá žiadny významný účinok na tvorbu komorového moku. Nezistilo sa, či latanoprost vplýva na hemato-okulárnu bariéru.

V štúdiách u opíc sa zistilo, že latanoprost nemá v klinickej dávke žiadne alebo má iba zanedbateľné účinky na intraokulárnu krvnú cirkuláciu. Avšak počas topickej liečby sa môže vyskytnúť slabá alebo stredne závažná konjunktívna alebo episklerálna hyperémia.

Dlhodobá liečba očí latanoprostom u opíc, u ktorých bola vykonaná extrakapsulárna extrakcia šošoviek, nezasiahla cievy sietnice, ako ukázala fluorescenčná angiografia.

Počas krátkodobej liečby u ľudí nespôsobil latanoprost únik žltého farbiva do zadného segmentu pseudofakických očí.

Bolo zistené, že latanoprost nemá v klinických dávkach žiadne významné farmakologické účinky na kardiovaskulárnu alebo dýchaciu sústavu.

Pediatrická populácia

Účinnosť latanoprostu u detí a dospievajúcich ≤ 18 veku bola demonštrovaná v 12- týždňovej dvojito zaslepanej klinickej štúdiu latanoprostu v porovnaní s timololom u 107 pacientov s diagnózou okulárnej hypertenzie a pediatrického glaukómu. Novorodenci boli v najmenej 36. týždni gestačného veku. Pacienti dostávali buď 50 mikrogramov/ml latanoprostu raz denne alebo timolol 0,5% (alebo prípadne 0,25% pre subjekty mladšie ako 3 rokov) dvakrát denne. Primárnym cieľom účinnosti bolo priemerné zníženie VOT od východiskových hodnôt v 12. týždni štúdie. Priemerné zníženie VOT v skupinách latanoprostu a timololu boli podobné. Vo všetkých študovaných vekových skupinách (0 až <3 roky, 3 až <12 rokov a 12 - 18 rokov veku) bol priemerný pokles VOT v 12. týždni v skupine latanoprostu podobný ako v skupine timololu. Avšak údaje o účinnosti vo vekovej skupine 0 až <3 roky boli prevedené len u 13 pacientov, u latanoprostu a žiadna relevantná účinnosť nebola preukázaná u 4 pacientov predstavujúcich vekovú skupinu 0 až <1 rok v klinickej štúdiu u detí. Údaje pre predčasne narodené deti (mladšie ako 36 týždňov gestačného veku) nie sú k dispozícii.

Zníženie VOT medzi subjektmi v podskupine s primárnym kongenitálnym / infantilným glaukómom (PCG), boli podobné medzi skupinou latanoprostu a skupinou timololu. Non-PCG (napríklad juvenilný glaukóm s otvoreným uhlom, afakický glaukóm), podskupina ukázala podobné výsledky ako PCG podskupina.

Účinok na VOT bol pozorovaný po prvom týždni liečby (pozri tabuľku) a bol zachovaný počas celej 12-týždňovej štúdie, ako u dospelých.

Tabuľka: Zníženie VOT (mmHg) v 12. týždni, rozdelené podľa druhu liečby a diagnózy na začiatku				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Východisková hodnota (ŠCh)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmena východiskovej hodnoty v 12 týždni†(ŠCh)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-hodnota vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Východisková hodnota (ŠCh)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmena východiskovej hodnoty v 12 týždni†(ŠCh)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-hodnota vs. timolol	0,6957	0,1317		

ŠCh: Štandardná chyba

† Odhad upravený na základe analýzy kovariancie modelu (ANCOVA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbcia

Latanoprost (molekulárna hmotnosť 432,58) je izopropylesterový prekurzor, ktorý je sám o sebe inaktívny, avšak po hydrolýze na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívnym.

Prekurzor sa dobre vstrebáva rohovkou a celé množstvo liečiva, ktoré prenikne do komorového moku, sa počas prestupu rohovkou hydrolyzuje.

Distribúcia

Štúdie vykonané u ľudí ukazujú, že maximálna koncentrácia vo vodnatom moku je dosiahnutá asi po dvoch hodinách po topickej aplikácii. Po topickej aplikácii u opíc dochádza k distribúcii latanoprostu hlavne do predného segmentu, do spojoviek a na očné viečka. Do zadného segmentu prenikne iba nepatrné množstvo liečiva.

Distribučný objem u ľudí po intravenóznom podaní 50 mikrogramov/ml očných kvapiek latanoprostu konzervovaných benzalkónium-chloridom je $0,16 \pm 0,02$ l/kg a 0,36 l/kg po očnom podaní.

Biotransformácia a eliminácia

V oku nedochádza prakticky k žiadnemu metabolizmu kyseliny latanoprostu. K hlavnému metabolizmu dochádza v pečeni. Polčas v plazme je u človeka 17 minút. Hlavné metabolity, 1,2-dinor a 1, 2, 3, 4-tetranor metabolity, nevykazujú v prípade štúdií so zvieratami žiadnu alebo iba slabú biologickú aktivitu a vylučujú sa primárne močom.

Pediatrická populácia

Otvorená farmakokinetická štúdia plazmatických koncentrácií kyseliny latanoprostu bola vykonaná u 22 dospelých a 25 pediatrických pacientov (od narodenia do <18 rokov veku) s očnou hypertenziou a glaukómom. Všetky vekové skupiny boli liečené latanoprostom 50 mikrogramov/ml, jednou kvapkou denne do každého oka po dobu najmenej 2 týždňov. Systémová expozícia kyseliny latanoprostu bola približne 2-krát vyššia u 3 až <12 rokov a 6-krát vyššia u detí <3 rokov v porovnaní s dospelými, ale široké bezpečnostné rozmedzie pre systémové nežiaduce účinky bolo zachované (pozri časť 4.9 Predávkovanie). Stredná doba dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie bola 5 minút po podaní dávky vo všetkých vekových skupinách. Stredný plazmatický eliminačný polčas bol krátky (<20 minút), rovnaký u pediatrických aj dospelých pacientov a nevyústil do hromadenia kyseliny latanoprostu za ustálených podmienok do systémového obehu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U niekoľkých druhov zvierat sa skúmala očná a systémová toxicita latanoprostu. Všeobecne je možné povedať, že latanoprost je dobre tolerovaný a hranica bezpečnosti je medzi klinickou dávkou do oka a systémovou toxicitou najmenej 1000-násobná. Preukázalo sa, že vysoké dávky latanoprostu, približne 100-krát vyššie než klinická dávka/kg telesnej váhy a podané intravenózne opiciam bez anestézie zvýšili rýchlosť dýchania, čo pravdepodobne naznačuje krátkodobú bronchokonstrikciu. V prípade štúdií so zvieratami sa nezistilo, že by latanoprost zvyšoval citlivosť.

U králikov alebo opíc neboli pri podaní dávok do 100 mikrogramov/oko/deň zistené žiadne toxické účinky na oči (klinická dávka je približne 1,5 mikrogramov/oko/deň). U opíc však bolo zistené, že latanoprost spôsoboval vyššiu pigmentáciu dúhovky.

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

Dlhodobé štúdie očnej toxicity dokázali, že aplikácia latanoprostu v dávke 6 mikrogramov/oko/deň spôsobovala zväčšenie palpebrálnej štrbiny. Tento účinok je reverzibilný a dochádza k nemu pri podaní dávok nad hranicou klinickej 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 mikronukleálneho testu u myší. Chromozomálne aberácie boli pozorované v humánnych lymfocytoch *in vitro*. Podobné účinky boli pozorované pri prirodzene sa vyskytujúcom prostaglandíne $F_{2\alpha}$ a ukazuje sa, že ide o tzv. „class effect“.

Dodatočné štúdie mutagenity na naplánovanú syntézu DNA *in vitro/in vivo* u potkanov boli negatívne a výsledky naznačujú, že latanoprost nemá mutagénny účinok. Štúdie karcinogenity boli u myší a potkanov negatívne.

V štúdiách so zvieratami nebolo zistené, že by mal latanoprost nejaký vplyv na plodnosť u oboch pohlaví. V prípade štúdie embryotoxicity u potkanov nebola pri podávaní intravenózných dávok latanoprostu (5, 50 a 250 mikrogramov/kg/deň) zistená žiadna embryotoxicita. Avšak u králikov mal latanoprost pri dávkach 5 mikrogramov/kg/deň a vyšších embryoletálne účinky.

Dávka 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-krát vyššia než klinická dávka) spôsobila značnú embryofetálnu toxicitu charakterizovanú zvýšenou mierou neskorej resorpcie a potratov a zníženou hmotnosťou plodu.

Nebol zistený žiadny teratogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40
chlorid sodný
edetán disodný
dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
hydrogenfosforečnan sodný, bezvodý
kyselina chlorovodíková a / alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že pri zmiešaní očných kvapiek s obsahom tiomersalu s Vizilatanom došlo k zrazeniu. Pri použití týchto liečiv je potrebné pred aplikovaním očných kvapiek dodržať aspoň päťminútový interval.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti: 2 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaštičky: 4 týždne.
Nevyžadujú sa žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená fľaška: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení obalu, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

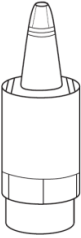
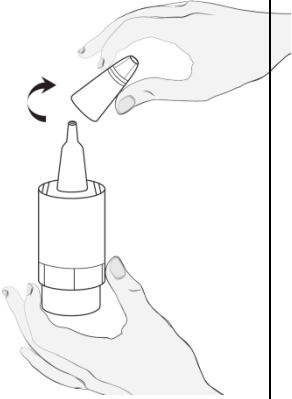
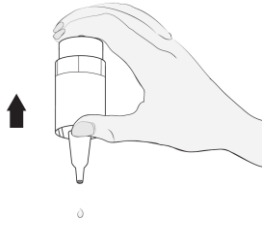


Vizilatan 0,05 mg/ml očné roztokové kvapky je 2,5 ml číry, bezfarebný vodný roztok zodpovedajúci približne 80 kvapkám roztoku bez viditeľných častíc v kartónovej škatuľke obsahujúcej 5 ml bielu viacdávkovú fľašku (HDPE) s pumpičkou (PP, HDPE, LDPE), s oranžovým tlakovým valcom a uzáverom (HDPE).


Veľkosti balenia: 1,3 alebo 4 fľaše s 2,5 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie

 <p>1a</p>  <p>1b</p>	<ul style="list-style-type: none">• Vyberte fľašku (obrázok 1a) z kartónovej škatuľky a napíšte dátum prvého otvorenia na škatuľku a fľašku na určenom mieste.• Pripravte si fľašku a zrkadlo.• Umyte si ruky.• Odstráňte uzáver (obrázok 1b) aby ste otvorili fľašku.
 <p>2</p>	<ul style="list-style-type: none">• Držte fľašku hore dnom tak, aby palec bol na ramene a ostatné prsty na dne fľašky. Pred prvým použitím fľašku opakovane 15-krát stlačte (obrázok 2). Neobávajte sa prípadného belavého vzhľadu kvapiek.
 <p>3</p>	<ul style="list-style-type: none">• Zakloňte hlavu alebo hlavu vášho dieťaťa. Čistým prstom jemne stiahnite spodné viečko (vytvorte tak malý vačok) a pozrite nahor (obrázok 3).• Priblížte hrot fľašky k oku. Ak to pomôže, použite zrkadlo
 <p>4</p>	<ul style="list-style-type: none">• Nedotýkajte sa hrotom fľašky povrchu oka, viečka ani okolitých častí oka, aby sa zabránilo kontaminácii roztoku.• Jemne zatlačte spodnú časť fľašky a nechajte uvoľnenú kvapku spadnúť do oka (obrázok 4).• Ak kvapka spadne mimo oka, zopakujte proces znova.

 <p>5</p>	<ul style="list-style-type: none">• Hneď po vkvapnutí predpísaného množstva kvapiek zatvorte oko a zatlačte končekom prsta do oblasti vnútorného očné kútika zavretého oka (blízko nosa) po dobu 1 minúty (obrázok 5). Týmto sa zníži vstrebávanie latanoprostu do tela.
	<ul style="list-style-type: none">• Ak používate kvapky pre obe oči, opakujte kroky podľa obrázku 2 až 5 aby ste aplikovali kvapku aj do druhého oka• Ihneď po použití pevne nasadíte uzáver na hrot fľašky.• Nikdy nepoužívajte naraz viac fľašiek Vizilatanu. Pokiaľ fľašku nepoužívate, neodstraňujte uzáver z hrotu fľašky.• Aby sa predišlo infekcii, každú fľaštičku je potrebné po 4 týždňoch po otvorení vyhodit' a použiť nové balenie/fľašku.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0002/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023