

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI,
DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE E DEI TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

| Stato Membro UE/AEE | Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Nome di fantasia | Dosaggio | Forma farmaceutica | Via di somministrazione | Contenuto |
|----------------------------|---|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| Austria | Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien, Austria | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Belgio | Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgio | Xalatan | 0,005% | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Bulgaria | Pfizer Enterprises SARL, Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, G. D. of Luxembourg | Xalatan | 50 microgrammi / ml | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Repubblica Ceca | Pfizer. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Prague 5, Repubblica Ceca | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Danimarca | Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Danimarca | Xalatan | 50 microgrammi / ml | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Estonia | Pfizer Enterprises SARL 51, Avenue J.F. Kennedy Rond-Point du | Xalatan | 50 microgrammi / ml | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |

| Stato Membro UE/AEE | Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Nome di fantasia | Dosaggio | Forma farmaceutica | Via di somministrazione | Contenuto |
|----------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| | Kirchberg L-1855 L | | | | | |
| Finlandia | Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finlandia | Xalatan | 50 microgrammi /ml | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Francia | Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francia | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Germania | Pharmacia GmbH Linkstraße 10 10785 Berlin, Germania | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Germania | Pharmacia GmbH, Linkstraße 10 10785 Berlin, Germania | Latanoprost Pharmacia & Upjohn | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Grecia | Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Grecia | Xalatan | 50mcg/ ml | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Ungheria | Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park "F" Ép., Ungheria | Xalatan | 0,05 mg/ml | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Islanda | Pfizer ApS, | Xalatan | 50 | Collirio, | Uso topico | 2,5 ml |

| Stato Membro UE/AEE | Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Nome di fantasia | Dosaggio | Forma farmaceutica | Via di somministrazione | Contenuto |
|----------------------------|---|-------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| | Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Danimarca | | microgrammi / ml | soluzione | | |
| Irlanda | Pharmacia Ireland Limited 9 Riverwalk National Digital Park Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Italia | Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina - Italia | Xalatan | 0,005 % | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Latvia | Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Lituania | Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Regno Unito | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Lussemburgo | Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgio | Xalatan | 0,005% | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Malta | Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |

| Stato Membro UE/AEE | Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Nome di fantasia | Dosaggio | Forma farmaceutica | Via di somministrazione | Contenuto |
|----------------------------|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| | Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Grecia | | | | | |
| Paesi Bassi | Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Paesi Bassi | Xalatan | 50 microgrammi /ml | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Norvegia | Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norvegia | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Polonia | Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Portogallo | Laboratorios Pfizer, Lda., Lagoas Park, Edificio 10, 2740- 271 Porto Salvo, Portogallo | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Romania | Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Repubblica Slovacca | Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |

| Stato Membro UE/AEE | Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio | Nome di fantasia | Dosaggio | Forma farmaceutica | Via di somministrazione | Contenuto |
|----------------------------|--|--|-----------------|---------------------------|--------------------------------|------------------|
| | Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito | | | | | |
| Slovenia | Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Lussemburgo | Xalatan 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Spagna | Pfizer, S.A. Avda. de Europa 20B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas, (Madrid) Spagna | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso oftalmico | 2,5 ml |
| Svezia | Pfizer AB Vetenskapsvagen 10, SE 191 90 Sollentuna Svezia | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |
| Regno Unito | Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Regno Unito | Xalatan | 0,005% p/v | Collirio, soluzione | Uso topico | 2,5 ml |

ALLEGATO II

**MODIFICHE AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

MODIFICHE DA INCLUDERE NELLE SEZIONI PERTINENTI DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DI XALATAN E DEI NOMI ASSOCIATI (come da Allegato I).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[...]

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti pediatriche con elevata pressione intraoculare e in pazienti con glaucoma pediatrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

Popolazione pediatrica

{Nome di fantasia} collirio può essere usato nei pazienti pediatriche con la stessa posologia consigliata per gli adulti. Non sono disponibili dati su bambini nati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane). I dati relativi al gruppo di pazienti di età < 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[...]

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza ed efficacia nel gruppo di pazienti di età inferiore a 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati su bambini nati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Nei bambini di età compresa tra 0 e 3 anni che sono affetti principalmente da GCP (Glaucoma Congenito Primario), la chirurgia (per es. la trabeculotomia/goniotomia) resta il trattamento di prima linea.

Non sono stati ancora condotti studi di sicurezza a lungo termine nei bambini.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.8 Undesirable effects

[...]

Popolazione pediatrica

In due studi clinici a breve termine (≤ 12 settimane) che hanno coinvolto 93 (25 e 68) pazienti pediatriche il profilo di sicurezza è stato simile a quello negli adulti e non è stato identificato alcun evento avverso nuovo. I profili di sicurezza a breve termine in diversi sottogruppi pediatriche sono stati pure simili (vedere paragrafo 5.1). Gli eventi avversi osservati con maggiore frequenza nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti sono stati: nasofaringite e piressia.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

[...]

Popolazione pediatrica

L'efficacia di latanoprost nei pazienti pediatrici di età ≤ 18 anni è stata dimostrata in uno studio clinico di 12 settimane, in doppio cieco di latanoprost confrontato con timololo in 107 pazienti con diagnosi di ipertensione oculare e glaucoma pediatrico. Per i neonati è stata richiesta un'età gestazionale di almeno 36 settimane. I pazienti hanno assunto latanoprost 0,005% una volta al giorno o timololo 0,5% (o 0,25% nel caso di pazienti di età inferiore a 3 anni) due volte al giorno. L'endpoint primario di efficacia era la riduzione media della pressione intraoculare (PIO) rispetto al basale alla dodicesima settimana dello studio. Le riduzioni medie della PIO sono state simili nei due gruppi trattati con latanoprost o timololo. Nei gruppi studiati di tutte le età (0 < 3 anni, 3 t < 12 anni e da 12 a 18 anni di età) la riduzione media della PIO alla dodicesima settimana è stata simile nei due gruppi trattati rispettivamente con latanoprost o con timololo. Tuttavia i dati di efficacia relativi al gruppo di bambini di età compresa tra 0 < 3 anni si riferiscono solo a 13 pazienti per latanoprost e non è stata mostrata una efficacia significativa nei 4 pazienti che rappresentavano il gruppo di età compresa tra 0 < 1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati relativi a neonati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Le riduzioni di PIO nel sottogruppo affetto da glaucoma congenito/infantile primario (GCP) sono state simili nel gruppo trattato con latanoprost e nel gruppo trattato con timololo. Nel sottogruppo non-GCP (ad esempio nei casi di glaucoma giovanile ad angolo aperto, glaucoma afachico) sono stati osservati risultati simili a quelli osservati nel sottogruppo GCP.

L'effetto sulla PIO è stato osservato dopo la prima settimana di trattamento ed è stato mantenuto per tutte le 12 settimane dello studio, come negli adulti.

Tabella: riduzione della PIO (mmHg) alla 12^a settimana per gruppo di trattamento attivo e per diagnosi al basale

| | Latanoprost N=53 | | Timololo N=54 | |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Media al basale (ES) | 27,3 (0,75) | | 27,8 (0,84) | |
| Variatione alla 12 ^a settimana rispetto alla media al basale [†] (ES) | -7,18 (0,81) | | -5,72 (0,81) | |
| valore di <i>p</i> vs. timololo | 0,2056 | | | |
| | GCP N=28 | Non- GCP N=25 | GCP N=26 | Non- GCP N=28 |
| Media al basale (ES) | 26,5 (0,72) | 28,2 (1,37) | 26,3 (0,95) | 29,1 (1,33) |
| Variatione alla 12 ^a settimana rispetto alla media al basale [†] (ES) | -5,90 (0,98) | -8,66 (1,25) | -5,34 (1,02) | -6,02 (1,18) |
| valore di <i>p</i> vs. timololo | 0,6957 | 0,1317 | | |

ES: errore standard.

[†] Valori aggiustati sulla base del modello di analisi della covarianza (ANCOVA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

[...]

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio di farmacocinetica in aperto relativo alla concentrazione plasmatica dell'acido di latanoprost su 22 soggetti adulti e 25 pazienti pediatrici (di età compresa tra 0 e <18 anni) affetti da ipertensione oculare e glaucoma. Ai gruppi di tutte le età è stata somministrata una goccia di latanoprost 0,005% al giorno in ciascun occhio per un minimo di 2 settimane. L'esposizione sistemica all'acido di latanoprost è stata approssimativamente 2 volte maggiore nei bambini di età compresa tra 3<12 anni e 6 volte maggiore nei bambini di età < 3 anni rispetto agli adulti, ma è stato comunque mantenuto un ampio margine di sicurezza per la manifestazione di eventi avversi sistemici (vedere paragrafo 4.9). Nei gruppi di tutte le età il tempo medio necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica dopo la dose è stato pari a 5 minuti. L'emivita media di eliminazione plasmatica è stata breve (< 20 minuti), simile nei pazienti pediatrici e adulti, e non ha portato ad un accumulo di acido di latanoprost nel circolo sistemico in condizioni di stato stazionario.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

MODIFICHE DA INCLUDERE NELLE SEZIONI PERTINENTI DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DI XALATAN E DEI NOMI ASSOCIATI (come da Allegato I).

Il testo di seguito evidenziato in grassetto deve essere mantenuto nelle sezioni pertinenti del foglio illustrativo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al suo medico **o al medico che ha in cura il suo bambino** o al farmacista

Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente **o per il suo bambino**. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il suo medico **o il medico che ha in cura il suo bambino** o il farmacista.

1. CHE COS'E' {NOME DI FANTASIA} E A CHE COSA SERVE

[...]

{Nome di fantasia} viene anche utilizzato nel trattamento della pressione intraoculare elevata e del glaucoma nei bambini di tutte le età e nei neonati .

2. PRIMA DI USARE { NOME DI FANTASIA }

{Nome di fantasia} può essere utilizzato nelle donne e negli uomini adulti (compresi gli anziani) e nei bambini dalla nascita a 18 anni. L'uso di {Nome di fantasia} nei neonati prematuri (con età gestazionale inferiore a 36 settimane) non è stato indagato.

Faccia particolare attenzione con {Nome di fantasia}

Parli con il suo medico **o con il medico che ha in cura il suo bambino** o il farmacista prima di usare {Nome di fantasia} **o prima di dare questo medicinale al suo bambino** se pensa che una delle seguenti condizioni riguardi lei **o suo figlio**:

- Se lei **o il suo bambino** si sta per sottoporre o si è sottoposto ad un intervento chirurgico agli occhi (compreso un intervento di cataratta)
- Se lei **o il suo bambino** ha problemi agli occhi (come dolore oculare, irritazione o infiammazione, annebbiamento della vista)
- Se lei **o il suo bambino** soffre di secchezza oculare
- Se lei **o il suo bambino** è affetto da asma grave o non ben controllata
- Se lei **o il suo bambino** usa le lenti a contatto. Può comunque utilizzare {Nome di fantasia} seguendo le istruzioni per i portatori di lenti a contatto riportate nel paragrafo 3.

Assunzione di altri medicinali

{Nome di fantasia} può interagire con altri medicinali. Informi il suo medico **o il medico che ha in cura il suo bambino** o il farmacista se lei **o il suo bambino** sta assumendo o se ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, incluso i medicinali (o colliri) senza prescrizione medica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di {Nome di fantasia}

[...]

Se lei **o il suo bambino** porta le lenti a contatto, deve rimuoverle prima dell'applicazione di {Nome di fantasia}. Dopo l'applicazione di {Nome di fantasia}, deve attendere 15 minuti prima di rimettere le lenti a contatto. Per le istruzioni per i portatori di lenti a contatto, consulti il paragrafo 3.

3. COME USARE {NOME DI FANTASIA}

Usi {Nome di fantasia} esattamente come le ha indicato il suo medico **o il medico che ha in cura il suo bambino**. Se ha dubbi deve consultare il suo medico **o il medico che ha in cura il suo bambino** o il farmacista.

La dose abituale negli adulti (compresi gli anziani) **e nei bambini** è una goccia una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare. Il momento ottimale per la somministrazione è alla sera. Non usi {Nome di fantasia} più di una volta al giorno, poiché l'efficacia del trattamento può essere ridotta se il medicinale viene somministrato più spesso.

Usi {Nome di fantasia} come le ha indicato il suo medico, **o il medico che ha in cura il suo bambino**, fino a quando il medico non le dice di interrompere il trattamento.

Portatori di lenti a contatto

Se lei **o il suo bambino** porta le lenti a contatto, deve rimuoverle prima dell'applicazione di {Nome di fantasia}. Dopo l'applicazione di {Nome di fantasia}, deve attendere 15 minuti prima di riapplicare le lenti a contatto.

Se usa più {Nome di fantasia} di quanto deve

Mettere negli occhi troppe gocce può portare ad una lieve irritazione, lacrimazione e arrossamento degli occhi. Questi effetti dovrebbero essere transitori, ma se è preoccupato contatti il suo medico **o il medico che ha in cura il suo bambino** per un consiglio.

Contatti il medico prima possibile se lei **o il suo bambino** ha ingerito accidentalmente {Nome di fantasia}.

Se interrompe il trattamento con {Nome di fantasia}

Deve informare il suo medico **o il medico che ha in cura il suo bambino** se intende interrompere il trattamento con {Nome di fantasia}.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza nei bambini rispetto agli adulti sono stati: naso che cola e prude, febbre.

ALLEGATO III

**CONDIZIONI PER L'AUTORIZZAZIONE/LE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Le autorità nazionali competenti (NCA), se del caso coordinate dallo Stato membro di riferimento, garantiscono che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) rispettino le seguenti condizioni:

- nell'ambito della prossima versione aggiornata della descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza (DDPS) il titolare dell'AIC:
 - formulerà e fornirà garanzie chiare che le reazioni avverse al farmaco saranno trasmesse alle NCA entro i termini di legge;
 - inserirà informazioni relative alla frequenza assoluta o all'intervallo di tempo massimo tra gli audit del sistema di farmacovigilanza per la sicurezza e la sorveglianza dei farmaci.

La prossima versione aggiornata della DDPS dovrà essere trasmessa unitamente al rapporto periodico semestrale di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), che è atteso dopo la decisione della Commissione europea.

- La prossima versione aggiornata del piano per la gestione dei rischi (RMP) dovrà contenere tutta la documentazione allegata pertinente e tutte le modifiche del caso, che riguarderanno:
 - il rischio di interazioni farmacologiche in pazienti pediatrici sotto forma di importanti informazioni mancanti;
 - la valutazione dell'edema maculare cistoide sulla base della pagina di segnalazione degli eventi avversi nel modulo di segnalazione dei casi (CRF). La versione definitiva del CRF sarà allegata al protocollo dello studio A6111143;
 - il dibattito dei titolari dell'AIC in merito all'opportunità o meno di raccomandare la tecnica OCT (tomografia a coerenza ottica) nell'appendice 1 "Metodi di valutazione raccomandati" del protocollo;
 - gli studi PASS (sicurezza post-autorizzazione), i quali comprenderanno un confronto tra edema maculare riferito in pazienti afachici e non;
 - una stima dell'esposizione media a latanoprost attesa negli studi PASS;
 - il calendario per la presentazione del protocollo completo dello studio A6111144;
 - una tabella sintetica rivista dell'RMP dell'UE, che contenga gli studi PASS come attività di farmacovigilanza supplementari e le interazioni farmacologiche come informazioni mancanti.

La prossima versione aggiornata dovrà essere trasmessa unitamente al PSUR semestrale, che è atteso dopo la decisione della Commissione europea.

- Trasmissione di un rapporto periodico semestrale di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) nei primi 2 anni successivi alla decisione della Commissione europea e in seguito con cadenza annuale.
- I PSUR conterranno una revisione distinta dell'interazione farmacologica nella popolazione pediatrica e dei numeri attuali e persi al follow-up nei PASS.