

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Latalux 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml očních kapek obsahuje 50 mikrogramů latanoprostu.
Jedna kapka obsahuje přibližně 1,5 mikrogramu latanoprostu.

Pomocná látka se známým účinkem:

benzalkonium-chlorid 0,2 mg/ml

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (obsahující celkově 6,85 mg/ml fosforečnanu, což odpovídá 0,19 mg fosforečnanu na jednu kapku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý nebo světle žlutý roztok, s pH 6,6 – 6,9 a s osmolalitou 250 – 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Snížení zvýšeného IOPu pediatrických pacientů se zvýšeným IOP a juvenilním glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů):

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

Přípravek Latalux se nemá podávat víc než jednou denně, protože bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek menší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

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

Pediatrická populace

Přípravek Latalux je možné používat u dětí se stejným dávkováním jako u dospělých. Nejsou k dispozici údaje u předčasně narozených dětí (gestační věk nižší než 36 týdnů). Údaje o věkové skupině pacientů mladších než 1 rok (4 pacienti) jsou velmi omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

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

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

Pokud je podáván více než jeden místně účinkující oční přípravek, mezi jednotlivými přípravky je třeba zachovat časový odstup nejméně pěti minut.

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

Tento efekt byl pozorován především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedohnědou, zelenohnědou nebo žlutohnědou. V klinických studiích s latanoprostem nastává změna barvy duhovky obvykle během prvních 8 měsíců léčby, velmi vzácně i během druhého a třetího roku; po čtvrtém roce léčby nebyl tento efekt pozorován. Míra progresu pigmentace duhovky se postupně snižuje a po 5 letech je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace po době delší než je 5 let nebyl zkoumán. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se projevila pigmentace duhovky u 33 % pacientů (viz bod 4.8). Změna barvy duhovky je ve většině případů mírná a často není klinicky patrná. Incidence u pacientů se smíšenou barvou duhovky se pohybovala v rozmezí 7 – 85 %, s nejvyšší četností u barvy žlutohnědé. U pacientů s homogenně modrými očima nebyla změna zbarvení pozorována. U pacientů s homogenně šedými, zelenými nebo hnědými očima byla změna pigmentace pozorována velmi vzácně.

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

Při léčbě nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani pigmentových shluků na duhovce. V klinických studiích nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny ani v oblasti jiných struktur přední komory oka. Na základě pětiletých klinických zkušeností nebyl prokázán žádný klinický důsledek zvýšené pigmentace duhovky a léčba latanoprostem může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto musí být pacienti pravidelně kontrolováni a léčba přípravkem Latalux může být přerušena, jestliže k tomu klinická situace opravňuje.

Zkušenosti s použitím přípravku Latalux u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou pouze omezené. S podáváním přípravku Latalux u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu nebo zánětlivých stavů

oka nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Latalux neovlivňuje zornici nebo jen nepatrně, s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však rovněž nejsou žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat přípravek Latalux s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

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

U pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze se doporučuje při podávání přípravku Latalux zvýšená opatrnost. Přípravek nemá být podáván v případě aktivního herpes simplex keratitidy a pacientům s rekurentní herpetickou keratitidou, zvláště je-li spojená s analogy prostaglandinů.

Byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakíí, s pseudofakíí s natrženým zadním pouzdrém čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů s rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém (jako je diabetická retinopatie a retinální žilní okluze). Přípravek Latalux se má podávat s opatrností pacientům s afakíí, s pseudofakíí 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 přípravek Latalux musí používat s opatrností.

U pacientů s průduškovým astmatem není dostatek zkušeností, po uvedení přípravku na trh byly ale hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dušnosti. Astmatické pacienty je tedy nutno léčit s opatrností, dokud nebudou k dispozici dostatečné údaje (viz také bod 4.8).

Bylo pozorováno zbarvení pokožky v okolí očníce, převážná většina hlášení pocházela od pacientů japonského původu. Dosavadní zkušenost říká, že zbarvení pokožky v okolí očníce není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby přípravkem Latalux.

Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky léčeného oka a jeho okolí. Tyto změny mohou spočívat v prodloužení, zesílení, pigmentaci, počtu chloupků léčeného oka či zarůstání řas. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Konzervační látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,006 mg benzalkonium-chloridu v jedné kapce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Benzalkonium-chlorid je běžně používaná konzervační látka u očních přípravků.

Z dostupných limitovaných údajů vyplývá,

že není rozdíl v profilu nežádoucích účinků u dětí a dospělých.

Nicméně obecně oči dětí vykazují intenzivnější reakci na stimuly než u dospělých. Podráždění může mít u dětí vliv na dodržování léčby.

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

Kontaktní čočky

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Pacient má být poučen, aby před podáním tohoto léčivého přípravku vyjmul kontaktní čočky a nasadil je zpět až po 15 minutách (viz bod 4.2).

Pediatriká 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 (PCG), je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie). Dlouhodobá bezpečnost 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 dvou analogů prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se použití dvou a více prostaglandinů, analogů prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku při použití u těhotných žen nebyla stanovena. Přípravek má potenciálně nebezpečné farmakologické účinky ve vztahu k průběhu těhotenství, k plodu nebo novorozenci. Proto se přípravek Latalux nemá užívat během těhotenství.

Kojení

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Přípravek Latalux proto nemají užívat kojící ženy nebo má být kojení 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 Latalux má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Stejně jako aplikace ostatních očních přípravků, může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Pokud má pacient rozmazané vidění, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Shrnutí bezpečnostního profilu

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

b) Tabulka nežádoucích účinků

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000,$ $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000,$ $< 1/1000$	Velmi vzácné $< 1/10000$
<i>Infekce a infestace</i>				Herpetická keratitida *§	

<i>Poruchy nervového systému</i>			Bolest hlavy*; závrat*		
<i>Poruchy oka</i>	Zvýšená pigmentace duhovky; mírná až středně závažná hyperemie spojivek; podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa v oku); změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace a nárůst jejich počtu)	Keratitis punctata (většinou asymptomatická); blefaritida; bolest oka; fotofobie, konjunktivitida*.	Otok víčka; suché oko; keratitida*; rozmazané vidění; makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému*; uveitida*	Iritida*; korneální edém*; korneální eroze; periorbitální edém; trichiáza*; distichiáza; cysta duhovky*§; lokalizovaná kožní reakce na víčkách; ztmavnutí kůže víček; pseudopenfigoidní nebo oční konjunktivitida*§	Periorbitální léze a léze víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka
<i>Srdeční poruchy</i>			Angina pectoris; palpitace*		Nestabilní angina pectoris
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Astma*; dyspnoe*	Exacerbace astmatu	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			Nauzea; Zvracení		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			Vyrážky	Pruritus	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>			Myalgie*; artralgie*		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			Bolesti na hrudi*		

*nežádoucí účinek pozorovaný po uvedení přípravku na trh

§frekvence nežádoucích účinků stanovená podle "Pravidla tří"

Velmi vzácně byly u některých pacientů s výrazně poškozenou rohovkou, v souvislosti s používáním očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje nejsou k dispozici.

d) Pediatrická populace

Ve dvou 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 u různých pediatrických věkových podskupin byly také podobné (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

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba

Pokud by došlo k náhodnému požití přípravku Latalux, může být užitečná následující informace: Jedna lahvička obsahuje 125 μg latanoprostu. Více než 90 % léčivé látky je metabolizováno při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nevyvolala u zdravých dobrovolníků žádné příznaky, dávka 5,5 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ však vyvolala nauzeu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. U opic byly v nitrožilní infuzi podány dávky latanoprostu do 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bez závažných účinků na kardiovaskulární systém.

Nitrožilní podání latanoprostu opicím vedlo k přechodné bronchokonstrikci. Nicméně u pacientů se středně těžkým bronchiálním astmatem nebyla bronchokonstrikce vyvolána při lokálním podání do oka v dávce 7x vyšší než je klinická dávka latanoprostu.

V případě předávkování přípravku Latalux je léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje IOP zvýšením odtoku komorové vody z oka. Snížení IOP u člověka nastupuje zhruba tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snížení tlaku přetrvává minimálně 24 hodin.

Mechanismus účinku

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

Stěžejní 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 (o trvání 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. Nebylo zjištěno, že by latanoprost ovlivňoval hematookulární bariéru.

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

Chronická léčba latanoprostem u opic po extrakapsulární extrakci čočky neměla 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.

Latanoprost v klinických dávkách neměl žádné významné farmakologické účinky na kardiovaskulární ani na respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrických pacientů ve věku ≤ 18 let byla prokázána ve 12týdenní dvojitě zaslepené klinické studii s latanoprostem porovnávaném s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a juvenilním glaukomem. Novorozenci zařazení do studie museli být starší než gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostávali buď latanoprost 50 $\mu\text{g/ml}$ jednou denně, nebo timolol 0,5% (nebo 0,25% u subjektů mladších než 3 roky) dvakrát denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) ve 12. týdnu oproti výchozím hodnotám. Průměrné snížení nitroočního tlaku ve skupině s latanoprostem a timololem bylo podobné. U všech studovaných věkových skupin (0 až < 3 roky, 3 až < 12 let a 12 až 18 let) bylo ve 12. týdnu průměrné snížení nitroočního tlaku ve skupině s latanoprostem podobné skupině s timololem. Nicméně data o účinnosti pro latanoprost ve věkové skupině 0 až < 3 roky jsou založena pouze na 13 pacientech a žádná odpovídající účinnost nebyla prokázána u 4 pacientů zastoupených ve věkové skupině 0 až < 1 rok v klinické pediatrické studii. Nejsou k dispozici žádné údaje o předčasně narozených dětech (do 36. týdne gestačního věku).

Redukce zvýšeného nitroočního tlaku mezi subjekty s primárním kongenitálním/dětským glaukomem (PCG) byla podobná ve skupině s latanoprostem a ve skupině s timololem. U podskupin s jiným typem glaukomu (např. juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) byly výsledky podobné jako u podskupiny s PCG.

Účinek na zvýšený nitrooční tlak byl pozorován po prvním týdnu léčby a byl udržován po celou dobu 12týdenní studie, stejně jako u dospělých.

Tabulka: Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (mmHg) ve 12. týdnu podle léčivé látky a základní diagnózy				
	Latanoprost		Timolol	
	N=53		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	Non-PCG	PCG	Non-PCG
	N=28	N=25	N=26	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 (standard error).

* upravený odhad založený na modelu analýzy kovariance ANCOVA (Adjusted estimate based on an analysis of covariance (ANCOVA) model).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Latanoprost (molekulová hmotnost 432,58) je isopropylesterové prolečivo, který sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostu.

Toto prolečivo se dobře resorbuje rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do komorové vody, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Distribuce

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

Biotransformace a eliminace

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

Pediatrická populace

Otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostové byla provedena u 22 dospělých a 25 pediatrických pacientů (od narození do 18 let věku) s oční hypertenzí a glaukomem. Všechny věkové skupiny byly léčeny latanoprostem v dávce 50 µg/ml jedna kapka denně do každého oka po dobu nejméně 2 týdny. Systémová expozice kyselině latanoprostové byla přibližně 2x vyšší u věkové skupiny 3 až < 12 let a 6x vyšší u věkové skupiny < 3 roky v porovnání s dospělými, ale zůstalo široké bezpečnostní rozpětí pro systémové nežádoucí účinky (viz. bod 4.9). Střední čas k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace byl 5 minut po podání napříč všemi

věkovými skupinami. Střední plazmatický eliminační poločas byl krátký (< 20 minut), podobně u pediatrických a dospělých pacientů, a neměl za následek žádné hromadění kyseliny latanoprostové v systémovém oběhu v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i 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 systémové toxicity je přinejmenším 1000x vyšší než je klinická dávka aplikovaná lokálně do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100x překračující klinickou dávku/kg tělesné váhy, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení dechové frekvence, pravděpodobně jako důsledek krátkodobé bronchokonstrikce. Ve studiích na zvířeti nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

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

Mechanismus zvýšení pigmentace spočívá zřejmě ve stimulaci tvorby melaninu v melanocytech duhovky, a to bez proliferativních změn. Změna barvy duhovky může být trvalá.

Ve studiích chronické oční toxicity způsobilo podávání latanoprostu v dávce 6 µg/oko/den rozšíření oční štěrbin. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších, než je klinická dávka. U člověka nebyl tento účinek pozorován.

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

Výsledky studií mutagenity s využitím *in vitro/in vivo* neplánované syntézy DNA u potkanů byly negativní a znamenají, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Výsledky studií kancerogenního potenciálu u myši a potkanů byly negativní.

Ve studiích na zvířeti nebyly zjištěny žádné účinky latanoprostu na fertilitu samců či samic. Ve studiích embryotoxicity u potkanů nebyly pozorovány žádné embryotoxické účinky intravenózně podávaného latanoprostu (v dávkách 5, 50 a 250 µg/kg/den). Latanoprost měl však embryoletální účinky u králíků v dávkách 5 µg/kg/den a více.

Dávka 5 µg/kg/den (přibližně 100x vyšší než je klinická dávka) měla významné embryofetální toxické účinky, charakterizované zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou váhou plodů.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Čištěná voda
Benzalkonium-chlorid

6.2 Inkompatibility

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že při smíchání roztoku latanoprostu s očními kapkami obsahujícími thiomersal dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léků mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 2 roky

Doba použitelnosti po otevření lahvičky: 28 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C– 8 °C).

Po prvním otevření lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledná LDPE lahvička s průhledným LDPE kapátkem a bílým HDPE šroubovacím uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml očních kapek, což odpovídá přibližně 80 kapkám roztoku.

Velikost balení: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml a 6 x 2,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Irsko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

64/584/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 8. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 5. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 2. 2023