

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Akistan 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Latanoprostum 50 mikrogramů v 1 ml očních kapek (ekvivalentní 0,005% w/v).
Jedna kapka obsahuje přibližně latanoprostum 1,5 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml obsahuje benzalkonium-chlorid 0,2 mg/ml (ekvivalentní 0,02% w/v).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirá, bezbarvá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pediatrických pacientů, kteří trpí zvýšeným nitroočním tlakem a dětským glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jedenkrát denně. Optimálního účinku je dosaženo tehdy, pokud je Akistan podáván večer.

Četnost podávání přípravku Akistan nemá překročit podávání jednou denně, protože bylo prokázáno, že častější aplikace snižuje účinnost na snížení nitroočního tlaku.

Pokud dojde k vynechání 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 (bodové uzavření) po dobu jedné minuty. Toto má být provedeno ihned po vkápnutí každé kapky.

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

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

Pediatrická populace:

Akistan může být používán u pediatrických pacientů ve stejné dávce jako u dospělých. Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (před 36. týdnem gestačního věku). Údaje o věkové skupině < 1 rok (4 pacienti) jsou velmi omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen na oční použití.

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. Při léčbě pouze jednoho oka může vzniknout trvalá heterochromie.

Změna barvy oka byla pozorována zejména u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedohnědou, žlutohnědou nebo zelenohnědou. Ve studiích s latanoprostem nastává změna barvy duhovky obvykle během prvních 8 měsíců léčby, vzácně i během druhého a třetího roku; po čtvrtém roce léčby nebyl tento účinek pozorován. Míra progresse pigmentace duhovky se postupně snižuje a po pěti letech je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace po době delší než pět 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 až 85 %, s nejvyšší četností u barvy žlutohnědé.

U pacientů s homogenně modrými očima nebyla změna zbarvení pozorována a u pacientů s homogenně šedými, zelenými nebo hnědými očima byla změna pigmentace pozorována pouze 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.

Léčbou nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky, ani pigmentových shluků na duhovce. V klinických studiích nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trávčiny, ani v oblasti jiných struktur přední komory oka. Na základě pětiletých klinických zkušeností nebyl prokázán žádný klinický důsledek zvýšené pigmentace duhovky a léčba očními kapkami s obsahem latanoprostu může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba přípravkem Akistan může být přerušena, pokud to opravňuje klinická situace.

Zkušenosti s použitím očních kapek obsahujících latanoprost u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou pouze omezené. S podáváním očních kapek obsahujících latanoprost u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu, zánětlivých stavů oka nebo kongenitálního glaukomu nejsou žádné zkušenosti.

Oční kapky obsahující latanoprost neovlivňují nebo jen nepatrně ovlivňují zornici, s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však nejsou žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat Akistan s opatrností, dokud se nezíská více zkušeností.

O použití očních kapek obsahujících latanoprost během peroperačního období u operací šedého zákalu jsou k dispozici pouze omezené údaje z klinických studií. U těchto pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost při používání přípravku Akistan.

Latanoprost má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou herpetické keratitidy a nemá být podáván v případě aktivní keratitidy vyvolané virem herpes simplex a u pacientů s anamnézou rekurentní herpetické keratitidy specificky spojené s analogy prostaglandinu.

Byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakii, s pseudofakii 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 žilní okluze). Akistan má být používán s opatrností u pacientů s afakii, s pseudofakii 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 může být Akistan používán s opatrností.

U pacientů s bronchiálním astmatem není dostatek zkušeností, po uvedení přípravku na trh byly ale hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dušnosti. Než bude k dispozici dostatek zkušeností, doporučuje se opatrnost u pacientů s astmatem, viz též bod 4.8.

Bylo pozorováno periorbitální zbarvení pokožky, převážná většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost říká, že zbarvení pokožky periorbitálně není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby očními kapkami obsahujícími latanoprost.

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

Akistan obsahuje benzalkonium-chlorid, který se běžně používá jako konzervační látka u očních přípravků. Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid může způsobit tečkovitou keratopatii a/nebo toxickou ulcerózní keratopatii, podráždění oka, a je o něm známo, že vede ke změně barvy měkkých kontaktních čoček. U pacientů s diagnózou suchého oka nebo u stavů ohrožujících rohovku, kdy je přípravek Akistan používán často nebo dlouhodobě, je nutné pečlivé monitorování. Kontaktní čočky mohou absorbovat benzalkonium-chlorid, proto je před použitím přípravku Akistan nutné kontaktní čočky vyjmout a po 15 minutách je možné je opět nasadit (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Pediatrická populace

Údaje o účinnosti a bezpečnosti ve věkové skupině < 1 rok (4 pacienti) jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Údaje o předčasně narozených kojencích (dříve než ve 36. týdnu gestace) nejsou k dispozici.

U dětí ve věku 0 až < 3 roky s PCG (primární vrozený glaukom) zůstává léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

Dlouhodobá bezpečnost u dětí nebyla dosud stanovena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

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

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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, nenarozenému dítěti nebo novorozenci. Proto nemá být přípravek Akistan používán během těhotenství.

Kojení

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka, proto nemají přípravek Akistan používat kojící ženy nebo má být kojení přerušeno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zaznamenán vliv latanoprostu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako aplikace ostatních očních přípravků, může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Dokud nevymizí, pacienti nemají řídit či obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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.

Nežádoucí účinky spojené s latanoprostem získané z klinických studií a postmarketingového sledování (po uvedení přípravku na trh) jsou seřazeny podle 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 $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$). Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	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 $< 1/1\,000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace						Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému						Bolest hlavy, závratě
Poruchy oka	Zvýšená pigmentace duhovky, mírná až střední hyperemie spojivek, podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání apocit cizího tělesa), změny řas a chloupků (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu) (většina případů u japonské populace)	Přechodné tečkovité epiteliální eroze rohovky, většinou bez příznaků, blefaritida, bolest oka	Otok víčka, suché oko, keratitida, zastřené vidění, konjunktivitida	Iritida/uveitida (většina případů u pacientů s predisponujícími rizikovými faktory), makulární edém, symptomatický korneální edém a eroze, periorbitální otok, špatný směr růstu očních řas, které mohou vést k podráždění oka, další řada řas ve štěrbině Meibomových žlázek (distichíáza)		Cysta duhovky, periorbitální změny a změny očního víčka, které mohou vést k prohloubení rýhy očního víčka, pseudopemfigoid oční spojivky+, fotofobie
Srdeční poruchy			Angina pectoris		Nestabilní angina pectoris	Palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Astma, exacerbace astmatu a dušnost		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Kožní vyrážka	Lokalizované kožní reakce na víčkách, ztmavnutí kůže víček, svědění		

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Bolest svalů, bolest kloubů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					Bolest na hrudi
Gastrointestinální poruchy			Nauzea, zvracení		

+ Ojedinelá hlášení, potenciálně související s konzervační látkou

Pediatrická populace

Ve dvou klinických studiích (≤ 12 týdnů) u 93 (25 a 68) pediatrických pacientů byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých a nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Krátkodobé profily bezpečnosti u různých podskupin pediatrických pacientů byly také podobné (viz bod 5.1). Mezi nežádoucí účinky pozorované častěji v pediatrické populaci než u dospělých patří: zánět nosohltanu 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

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

Pokud by došlo k náhodnému požití přípravku Akistan, 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 nevyvolala u zdravých dobrovolníků 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 vedlo k přechodné bronchokonstrikci. Nicméně u pacientů se středně těžkým bronchiálním astmatem nebyla bronchokonstrikce vyvolána při lokálním podání do oka v dávce sedmkrát vyšší než je klinická dávka přípravku Akistan.

V případě předávkování přípravkem Akistan je léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody z oka. Snížení 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 minimálně 24 hodin.

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 urychlení odtoku (snížení odtokové rezistence).

Stěžejní studie prokázaly, že oční kapky obsahující latanoprost jsou účinné 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 (dipivavyl-epinefrin), 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 nitrooční krevní oběh nebo byly tyto účinky pouze zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až středně těžké konjunktivální a episklerální hyperemie. 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.

V klinických dávkách neměl latanoprost žádné významné farmakologické účinky na kardiovaskulární ani na respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrických pacientů ve věku ≤ 18 byla prokázána v 12týdenní, dvojité zaslepené klinické studii latanoprostu v porovnání s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a dětským glaukomem. Novorozenci museli být narozeni nejméně po 36. týdnu těhotenství. Pacienti byli léčeni 0,005% latanoprostem jednou denně nebo 0,5% timololem (případně 0,25% u pacientů mladších než 3 roky) dvakrát denně. Primárním parametrem účinnosti bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) proti počáteční hodnotě v 12. týdnu studie. Průměrné snížení IOP ve skupině léčené latanoprostem a timololem bylo podobné. Ve všech sledovaných věkových skupinách (0 až <3 roky, 3 až <12 let a 12 až 18 let) bylo průměrné snížení IOP ve 12. týdnu ve skupině léčené latanoprostem podobné jako ve skupině léčené timololem. Nicméně údaje o účinnosti ve věkové skupině 0 až < 3 roky se zakládají pouze na 13pacientech léčených latanoprostem a nebyla prokázána relevantní účinnost u 4 pacientů zastupujících věkovou skupinu 0 až < 1 rok v klinické pediatrické studii. Údaje týkající se předčasně narozených d(méně než 36 týdnů gestačního věku) nejsou k dispozici.

Snížení IOP u podskupiny pacientů s primárním vrozeným/infantilním glaukomem (PCG) bylo podobné ve skupině léčené latanoprostem a ve skupině léčené timololem. Podskupina bez PCG

(non-PCG) (např. juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykázala podobné výsledky jako PCG skupina.

Tabulka: Snížení IOP (mmHg) ve 12. týdnu dle skupiny aktivní léčby a vstupní diagnózy				
		Latanoprost N=53		Timolol N=54
Počáteční průměr (SE)		27,3 (0,75)		27,8 (0,84)
Změna proti počátku ve 12. týdnu		-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)
Průměr (SE)				
hodnota pvs, timolol		0,2056		
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Počáteční průměr (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Změna proti počátku ve 12. týdnu	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Průměr (SE)				
	0,6957	0,1317		

SE: standardní chyba.

† Upravený odhad na základě analýzy modelu kovariance (ANCOVA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulová hmotnost 432,58) je isopropylesterové proléčivo, který sám o sobě není účinný, ale biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostovou. Toto proléčivo se dobře vstřebává rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do komorové vody, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

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

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. K metabolismu dochází 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 zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita, a vylučují se 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) s oční hypertenzí a glaukodem. Všechny věkové skupiny byly léčeny 0,005% latanoprostem v dávce 1 kapka denně do každého oka minimálně 2 týdny. Systémová expozice latanoprostu byla přibližně 2x vyšší ve věkové skupině 3 až < 12 let a 6x vyšší u dětí ve věku < 3 roky v porovnání s dospělými, zachovalo se však široké bezpečnostní rozpětí pro systémové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Střední doba do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace byla 5 minut po podání dávce ve všech věkových skupinách. Střední plazmatický eliminační poločas byl krátký

(< 20 minut), podobný u pediatrických a dospělých pacientů, a nevedl ke kumulaci kyseliny latanoprostové v systémovém oběhu za ustálených podmínek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémová toxicita latanoprostu byla zkoumána u několika živočišných druhů. Obecně platí, že latanoprost je dobře snášen a jeho bezpečnostní rozpětí mezi klinickou oční dávkou a systémovou toxicitou je přinejmenším 1000x. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100x překračující klinickou dávku/kg tělesné hmotnosti, 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 oční toxické účinky 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. 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 štěrby. 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 mikrojádřerkovém 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. Zároveň 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 se zvířaty 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 mikrogramů/kg/den). Latanoprost měl však embryoletální účinky u králíků v dávkách 5 mikrogramů/kg/den a více. Dávka 5 mikrogramů/kg/den (přibližně 100x vyšší, než je klinická dávka) měla významné embryofetální toxické účinky, charakterizované zvýšeným výskytem pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodů.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok benzalkonium-chloridu 100 g/l

Chlorid sodný

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E339)

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Roztok hydroxidu sodného 100 g/l a/nebo kyseliny fosforečné 10% (na úpravu pH)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Ve studiích in vitro bylo zjištěno, že při smíchání přípravku Akistan 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

Doba použitelnosti: 3 roky

Doba použitelnosti po otevření lahvičky: 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 25°C a spotřebujte během 4 týdnů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyethylenová lahvička (5 ml) s kapacím šroubovacím uzávěrem a pojistným uzávěrem z polypropylenu.

Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml roztoku očních kapek, což odpovídá přibližně 80 kapkám roztoku.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/387/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.12.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 9. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 3. 2022