

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Latanoprost STADA 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml očních kapek obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů.

2,5 ml očních kapek, roztoku (obsah lahvičky) obsahuje latanoprostum 125 mikrogramů.

Jedna kapka obsahuje latanoprostum přibližně 1,5 mikrogramu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 0,2 mg benzalkonium-chloridu a 6,34 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Čirý, bezbarvý roztok.

pH 6,4 – 7,0

Osmolalita: 240-290 mosmol/kg

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 se zvýšeným nitroočním tlakem a dětským glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů):

Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) jednou denně. Optimálního účinku je dosaženo tehdy, pokud je Latanoprost STADA podáván ve večerních hodinách.

Frekvence podávání přípravku Latanoprost STADA nemá překročit podávání 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

Latanoprost STADA je možné používat u pediatrických pacientů se stejným dávkováním jako u dospělých. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Latanoprost STADA u předčasně narozených dětí (gestační věk nižší než 36 týdnů). Údaje u věkové skupiny < 1 rok (4 pacienti) jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oční 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 používán více než jeden lokálně podávaný oční přípravek, mezi jednotlivými přípravky má být zachován 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

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

Změna barvy oka byla pozorována především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedohnědou, žlutohnědou nebo zelenohnědou. V klinických studiích s latanoprostem nastává změna barvy duhovky obvykle během prvních 8 měsíců léčby, vzácně k ní dochází až 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 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 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 části. 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 negativní klinický dopad zvýšené pigmentace duhovky a léčba latanoprostem může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba latanoprostem může být přerušena, jestliže k tomu klinická situace opravňuje.

Zkušenosti s použitím latanoprostu u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou pouze omezené. S podáváním latanoprostu u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu, zánětlivých stavů oka nebo kongenitálního glaukomu nejsou žádné zkušenosti. Latanoprost nemá žádný nebo má jen malý vliv na zornici, s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však rovněž nejsou žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat latanoprost s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

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

U pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze se doporučuje při podávání latanoprostu zvýšená opatrnost. Latanoprost nesmí být podáván v případě aktivní keratitidy způsobené herpes simplex virem a pacientům s rekurentní herpetickou keratitidou v anamnéze, zvláště je-li spojená s analogy prostaglandinů.

Během podávání latanoprostu 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). Latanoprost se má podávat s opatrností pacientům 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 se doporučuje při podávání latanoprostu zvýšená opatrnost.

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

Bylo pozorováno zbarvení pokožky v okolí očí, převážná většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost ukazuje, že zbarvení pokožky v okolí očí není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby latanoprostem.

Latanoprost může postupně měnit řasy a chloupky léčeného oka a jeho okolí. Tyto změny zahrnují prodloužení, zesílení, zvýšení pigmentace, zvýšení počtu řas nebo chloupků či růst řas v jiném směru. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Pediatrická populace

Údaje o účinnosti a bezpečnosti ve věkové skupině pacientů < 1 rok (4 pacienti) jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici žádné údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk nižší než 36 týdnů).

U dětí ve věku 0 až < 3 roky, které především trpí primárně vrozeným glaukomem, je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

Dlouhodobá bezpečnost u dětí nebyla dosud stanovena.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje benzalkonium-chlorid, který je běžně používanou konzervační látkou oftalmologických 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.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami, a proto před podáním tohoto léčivého přípravku mají být kontaktní čočky vyjmuty a nasazeny zpět až po 15 minutách (viz bod 4.2).

Benzalkonium-chlorid může měnit barvu měkkých očních čoček.

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 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 Latanoprost STADA nemá používat během těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako u jiných očních přípravků, může podání očních kapek přechodně způsobit rozmazané vidění. Do vymizení těchto příznaků pacient nemá řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn 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. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: 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).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
--------------------------	-------------	-------	------------	--------	--------------

Infekce a infestace				Herpetická keratitida*§	
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy*; závrat*		
Poruchy oka	Hyperpigmentace duhovky; mírná až střední 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, zvýšení 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*§; lokalizované kožní reakce na víčkách; ztmavnutí kůže víček; pseudopemfigoid oční spojivky*§	Periorbitální změny a změny očních víček, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka
Srdeční poruchy			Angina pectoris; palpitace*		Nestabilní angina pectoris
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma*; dyspnoe*	Exacerbace astmatu	
Gastrointestinální poruchy			Nauzea*, zvracení*		
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka	Pruritus	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Myalgie*; artralgie*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest na hrudi*		

* Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení přípravku na trh

§ Nežádoucí účinek odhadovaný podle „Pravidla tří“

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty:

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

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejsou dostupné informace.

d. Pediatriká 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 pyrexie.

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

V případě předávkování se kromě podráždění oka a hyperemie spojivky neobjevily žádné další oční nežádoucí účinky.

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

Intravenózní podání latanoprostu opicím 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 latanoprostem je léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotika, analoga prostaglandinů

ATC kód: S01EE01

Mechanismus účinku

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F_{2α}, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody z oka. Snižování nitroočního tlaku u člověka nastupuje zhruba tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snižování tlaku přetrvává nejméně 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 zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Pivovní studie prokázaly, že latanoprost je účinný jako monoterapie. Navíc byly provedeny klinické studie zkoumající kombinované použití. Mezi ně patřily studie, které prokázaly, že latanoprost je účinný v kombinaci s beta adrenergními antagonisty (timolol). Krátkodobé (1-2 týdny) studie naznačují, že účinek latanoprostu je aditivní v kombinaci s adrenergními agonisty (dipivefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) a alespoň částečně aditivní s cholinergními agonisty (pilocarpin).

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 hyperemie.

Chronická podávání latanoprostu opicím 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 let byla prokázána ve 12týdenní dvojité zaslepené klinické studii s latanoprostem porovnávaném s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a dětským glaukomem. Novorozenci zařazení do studie museli být starší než gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostávali buď latanoprost 50 mikrogramů/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. Průměrné snížení nitroočního tlaku ve skupině s latanoprostem a timololem bylo ve 12. týdnu podobné u všech studovaných věkových skupin (0 až < 3 roky, 3 až < 12 let a 12 až 18 let). 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).

Snížení IOP 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 IOP byl pozorován po prvním týdnu léčby (viz tabulka) 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 N=53	Timolol N=54		
Průměrná výchozí hodnota (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Změna ve 12.týdnu oproti průměrné výchozí hodnotě* (SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
p-hodnota vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Průměrná výchozí hodnota (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Změna ve 12.týdnu oproti průměrné výchozí hodnotě* (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-hodnota vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardní chyba (standard error).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulová hmotnost 432,58) je isopropyl esterové prolečivo, které samo o sobě není účinné, ale po hydrolýze získává biologickou účinnost jako kyselina latanoprostová.

Absorpce

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 maximálních 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 latanoprostové. 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 zvířatech 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 mikrogramů/ml jedna kapka 1x 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), obdobný 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 hmotnosti, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení dechové frekvence, pravděpodobně jako důsledek krátkodobé bronchokonstrikce. Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

U králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko při použití dávek až do 100 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 způsobil 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 mikrojádrovém testu u myši se latanoprost ukázal jako negativní. *In vitro* byly na lidských lymfocytech pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly rovněž pozorovány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F_{2α}, což znamená, že se jedná skupinový účinek.

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

Ve studiích na zvířatech 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 hmotností plodů.

Žádný teratogenní potenciál nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 4 týdny.

Po prvním otevření lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Přípravek po 4 týdnech od prvního otevření zlikvidujte, i když nebyl spotřebován úplně.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření lahvičky, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

LDPE lahvička s LDPE kapátkem a HDPE šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

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

Velikost balení: 3 x 2,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
611 18 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/382/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 8. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 04. 11. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 3. 2022