

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Latanoprost Olikla 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů.

Jedna kapka obsahuje přibližně latanoprostum 1,5 mikrogramu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,2 mg benzalkonium-chloridu, 8,77 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky bez částic.

Osmolalita: 260–330 mosm/kg, pH: 6,0–7,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a okulární 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) jedenkrát denně. Optimálního účinku je dosaženo tehdy, pokud je přípravek Latanoprost Olikla podáván ve večerních hodinách.

Frekvence podávání přípravku Latanoprost Olikla nemá podáván častěji než 1× denně. Bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek nižší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

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

Pediatrická populace

U pediatrické populace je možné používat Latanoprost Olikla ve stejném dávkování jako u dospělých. Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk nižší než 36 týdnů). Údaje o věkové skupině pacientů mladších než 1 rok (4 pacienti) jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Jako u jiných očních kapek se doporučuje pro snížení možné systémové absorpce stisknout slzný váček v oblasti vnitřního očního koutku (bodová okluze) po dobu jedné minuty. To má být provedeno bezprostředně po instilaci každé kapky.

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

Pokud je podáván více než jeden lokální oční přípravek, mezi aplikací jednotlivých přípravků 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

Přípravek Latanoprost Olikla může postupně měnit 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. modro-hnědou, šedo-hnědou, zeleno-hnědou nebo žluto-hnědou. V klinických 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 efekt pozorován. Míra progresse 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 incidencí u barvy žlutohnědé. U pacientů, u kterých byla duhovka homogenně modrá, nebyla změna zbarvení zjištěna, u pacientů s homogenně šedýma, zelenýma nebo hnědýma očima byla změna pigmentace pozorována pouze zřídka.

Změna barvy duhovky je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoli 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 průběhu klinických studií nebyla dosud tato změna pigmentace doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými projevy.

Podáváním latanoprostu nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani pigmentových shluků na duhovce. Během klinických studií 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 přípravkem Latanoprost Olikla může pokračovat, i když dojde k pigmentaci duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba přípravkem Latanoprost Olikla 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 neovlivňuje zornici nebo ji ovlivňuje 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 Latanoprost Olikla s opatrností do té doby, než bude k dispozici více zkušeností.

O použití latanoprostu během preoperačního období u operací šedého zákalu jsou k dispozici pouze omezené údaje z klinických studií. U těchto pacientů se doporučuje zvýšená opatrnost při podávání přípravku Latanoprost Olikla.

Přípravek Latanoprost Olikla je nutné používat s opatrností u pacientů s prodělanou herpetickou keratitidou a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinu.

Byly hlášeny případy výskytu makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakií, s pseudofakií 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). Přípravek Latanoprost Olikla má být podáván s opatrností pacientům s afakií, s pseudofakií 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 přípravku Latanoprost Olikla zvýšená opatrnost.

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

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

Přípravek Latanoprost Olikla může postupně měnit řasy a chloupky léčeného oka a očního okolí; změny mohou zahrnovat prodloužení, zesílení, pigmentaci, počet řas nebo chloupků či růst řas v jiném směru. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Pomocné látky

Latanoprost Olikla obsahuje 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.

Pediatrická 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 nižší než 36 týdnů).

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

Dlouhodobá bezpečnost léčby tímto přípravkem u dětí nebyla potvrzena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích léčivého přípravku nejsou k dispozici.

Po souběžném očním podání dvou analog prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se podání 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

Fertilita

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

Těhotenství

Bezpečnost latanoprostu při použití v těhotenství u lidí nebyla sledována. Přípravek vykazuje potenciálně nebezpečné farmakologické efekty ve vztahu k průběhu těhotenství, k plodu nebo novorozenci. Proto se latanoprost nemá používat během těhotenství.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podobně jako u ostatních očních přípravků může podávání tohoto přípravku přechodně vyvolat rozmazané vidění. Do vymizení těchto příznaků pacient nemá řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence 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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvence nelze z dostupných údajů určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/100$	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 $< 1/10\ 000$
Infekce a infestace				Herpetická keratitida*§	
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy*, závrat* [*]		
Poruchy oka	Hyperpigmentace duhovky, mírná až středně závažná hyperemie spojivek, podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa), změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu)	Keratitis punctata (většinou asymptomatická), blefaritida, bolest oka, fotofobie, konjunktivitida*	Otok očního 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*§	Změny periorbitální oblasti a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka

Srdeční poruchy			Angina pectoris, palpitate*		Nestabilní angina pectoris
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma*, dyspnoe*	Exacerbace astmatu	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka	Svědění	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Myalgie*, artralgie*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest na hrudi*		

* Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení latanoprostu na trh
 § Nežádoucí účinek očekávaný dle „Pravidla tří“

Pediatrická populace

Ve dvou krátkodobých klinických studiích (≤ 12 týdnů) zahrnujících 93 (25 a 68) pediatrických pacientů léčených latanoprostem byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých a nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Krátkodobé bezpečnostní profily v obou pediatrických souborech byly rovněž obdobné (viz bod 5.1). Nežádoucími účinky pozorovanými častěji u pediatrické populace v porovnání s dospělými jsou nazofaryngitida a horečka.

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.

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 iritace oka a konjunktivální hyperemie neobjevily žádné další oční nežádoucí projevy.

Pokud by byl přípravek Latanoprost Olikla náhodně užit vnitřně, 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 srdce a oběh.

Intravenózní podání latanoprostu opicím bylo spojeno s přechodnou bronchokonstrikcí. Nicméně u pacientů se středně závažným bronchiálním astmatem nebyla bronchokonstrikce indukována při lokálním podání do oka v dávce 7× vyšší, než je klinická dávka přípravku Latanoprost Olikla.

V případě předávkování přípravkem Latanoprost Olikla má být léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika, analoga prostaglandinů, ATC kód: S01EE01.

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F2 α , je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku nitrooční tekutiny z oka. Redukce 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 nejméně 24 hodin.

Studie provedené u zvířat i u lidí svědčí o tom, že hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální cestou, ačkoliv u člověka bylo zjištěno i určité usnadnění odtoku (snížení odtokové rezistence).

Pivotní 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 signifikantní účinek na tvorbu nitrooční tekutiny. Latanoprost neovlivňuje hematookulární bariéru.

Při podávání klinické dávky opicím bylo prokázáno, že latanoprost nevykazoval žádné účinky na intraokulární krevní cirkulaci nebo byly tyto účinky pouze zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až středně těžké konjunktivální a episklerální hyperemie.

Chronické podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo 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.

Při podávání latanoprostu v klinických dávkách nebyly zjištěny žádné signifikantní farmakologické účinky na kardiovaskulární ani na respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrické populace ve věku ≤ 18 let byla potvrzena ve 12týdenní dvojitě maskované studii s latanoprostem porovnávaným s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a s dětským glaukomem. Novorozenci zařazení do studie museli být starší, než je gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostávali buď 0,005% roztok latanoprostu 1× denně, nebo 0,5 % (nebo 0,25 % u subjektů mladších než 3 roky) roztok timololu 2× denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) ve 12. týdnu oproti výchozím hodnotám. Průměrné snížení IOP u skupiny používající latanoprost a používající timolol bylo obdobné. U všech věkových skupin (0 až < 3 roky, 3 až < 12 let a 12 až 18 let) bylo průměrné snížení IOP ve 12. týdnu u skupiny používající latanoprost a skupiny používající timolol obdobné. Nicméně v pediatrické klinické studii pocházejí údaje o účinnosti u věkové skupiny 0 až < 3 roky pouze od 13 pacientů používajících

latanoprost a nebyla prokázána relevantní účinnost u 4 pacientů reprezentujících věkovou skupinu 0 až < 1 rok. Nejsou k dispozici údaje o předčasně narozených dětech (gestační věk je nižší než 36 týdnů). Snížení IOP mezi subjekty v podskupině s primárně kongenitálním/dětským glaukomem (PCG) bylo u skupiny používající latanoprost i používající timolol obdobné. Podskupina s glaukomem jiným než primárně kongenitálním (juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykazovala stejné výsledky jako podskupina s PCG.

Účinek na IOP byl pozorován po 1. týdnu léčby (viz tabulka) a udržel se během celé 12týdenní periody studie, stejně jako u dospělých.

Tabulka: Snížení IOP (mm Hg) 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)	
hodnota p 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)
Hodnota p vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardní chyba

†Upravený odhad založený na modelu analýzy kovariance (ANCOVA)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molární hmotnost 432,58 g/mol) je isopropyl ester, který je prekurzorem léčivé látky a sám o sobě není účinný, ale svou biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostovou.

Tento prekurzor účinného léku je dobře absorbován rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Studie u člověka svědčí pro to, že maximálních koncentrací v nitrooční tekutině je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci latanoprostu. 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.

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Poločas rozpadu v plazmě u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou (1,2)-dinor a (1,2,3,4)-tetranor- metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita a tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Pediatriká populace

U 22 dospělých a 25 pediatrických pacientů (od narození do věku 18 let) s oční hypertenzí a glaukomem byla provedena otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostové. Všechny věkové skupiny byly léčeny latanoprostem 0,005 % v dávce 1 kapka 1× denně do každého oka po dobu nejméně 2 týdnů. Systémová expozice kyseliny latanoprostové byla přibližně 2× vyšší u věkové skupiny 3 až < 12 let a 6× vyšší u věkové skupiny < 3 roky v porovnání s dospělými; bylo ale dodrženo široké rozmezí bezpečnosti pro celkové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Medián doby potřebné pro dosažení vrcholných plazmatických koncentrací byl 5 minut po podání dávky u všech věkových skupin. Medián plazmatického

eliminačního poločasu byl krátký (20 minut), obdobný u dětí i dospělých a neměl za následek akumulaci kyseliny latanoprostové v systémovém oběhu v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční, stejně jako 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 celkové toxicity je přinejmenším $1\,000\times$ vyšší, než je klinická dávka aplikovaná lokálně do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně $100\times$ překračující klinickou dávku/kg tělesné hmotnosti, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie vedly ke zvýšení respirační frekvence, ke které došlo pravděpodobně při krátkodobé bronchokonstrikci. Ve studiích na zvířetech nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

U králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko 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.

Mechanismem zvýšené pigmentace se zdá být stimulace tvorby melaninu v melanocytech duhovky, bez proliferativních změn. Změna barvy duhovky může být trvalá.

Během studií zabývajících se chronickou oční toxicitou podávání latanoprostu v dávce 6 mikrogramů/oko/den došlo k rozšíření oční štěrbin. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších, než je klinická dávka. U člověka nebyl tento efekt pozorován.

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

Výsledky studií zabývajících se mutagenitou s využitím *in vitro/in vivo* neplánované syntézy DNA u potkanů byly negativní a znamenají, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Výsledky studií zabývajících se kancerogenním potenciálem u myši a potkanů byly negativní.

Ve studiích na zvířetech se nezjistily žádné účinky latanoprostu na fertilitu samců či samic. Ve studiích hodnotících embryotoxicitu 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 100krát vyšší než dávka klinická) měla signifikantní embryofetální toxické účinky charakterizované zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodů.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Během studií *in vitro* bylo zjištěno, že jestliže jsou s latanoprostem míseny oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léků mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření: 4 týdny.

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. Čtyři týdny po prvním otevření přípravek zlikvidujte, i když není kompletně spotřebován.

6.5 Druh obalu a obsah balení

LDPE lahvička s HDPE šroubovacím uzávěrem a LDPE kapátkem.

Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml roztoku, což odpovídá přibližně 86 kapkám.

Velikosti balení: lahvička o objemu 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml a 6 × 2,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Reg. č.: 64/104/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 7. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 7. 2019

