

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Latanoprost Olikla 50 mikrogramov/ml očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 0,05 mg latanoprostu.

Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramu latanoprostu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahu obsahuje 0,2 mg benzalkónium-chloridu a 8,77 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia (očné kvapky).

Číry bezfarebný roztok, prakticky bez častíc.

Osmolalita 240–294 mOsmol/kg, pH 6,5–6,9.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou.

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u pediatrických pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom a pediatrickým glaukómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších ľudí)

Odporúčaná liečba je jedna kvapka do postihnutého oka (očí) denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa Latanoprost Olikla podáva večer.

Latanoprost Olikla sa nemá podávať častejšie ako jedenkrát denne, pretože sa dokázalo, že častejšie podávanie znižuje jeho účinok na zníženie vnútroočného tlaku.

Ak sa zabudne podať jedna dávka, liečba má pokračovať nasledujúcou dávkou vo zvyčajnom čase.

Pediatricka populácia

Latanoprost Olikla očná roztoková instilácia sa môže používať u pediatrických pacientov v rovnakom dávkovaní ako u dospelých. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej ako 36 týždňov gestačného veku) nie sú dostupné žiadne údaje. Údaje vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Tak ako v prípade iných očných instilácií, na zníženie nožnej systémovej absorpcie sa odporúča stlačiť slzný váčok v mediálnom kútiku oka (oklúzia slzného bodu – *punctum lacrimale*) počas 1 minúty. Má sa tak urobiť ihneď po instilácii každej kvapky.

Pred instiláciou očných kvapiek sa majú kontaktné šošovky vybrať a znovu sa môžu vložiť po 15 minútach.

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi liekmi má byť aspoň 5 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Latanoprost Olikla môže postupne meniť farbu oka zvýšením množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Pred začatím liečby musia byť pacienti informovaní o možnej trvalej zmene farby oka. Unilaterálna liečba môže viesť k trvalej heterochromii.

Táto zmena farby oka sa pozorovala prevažne u pacientov, ktorí mali zmiešanú farbu dúhoviek ako je modro-hnedá, šedo-hnedá, žlto-hnedá a zeleno-hnedá. V skúšaníach s latanoprostom dochádzalo k zmene obvykle počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roka a po štvrtom roku liečby sa nepozorovala. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa znižuje s časom a je stabilná po dobu piatich rokov. Miera hyperpigmentácie po piatich rokoch sa nehodnotila. V nezaslepenej 5-ročnej štúdií bezpečnosti s latanoprostom sa u 33 % pacientov rozvinula pigmentácia dúhovky (pozri 4.8). Zmena farby dúhovky je vo väčšine prípadov mierna a často klinicky nepozorovateľná. Výskyt u pacientov s dúhovkami zmiešanej farby sa pohybuje v rozmedzí 7 % až 85 %, pričom najvyšší výskyt sa zaznamenal pri žlto-hnedých dúhovkách. U pacientov s homogénne modrými očami sa zmena farby oka nepozorovala a u pacientov s homogénne šedými, zelenými alebo hnedými očami bola zmena pozorovaná len zriedka. Ku zmene farby dochádza v dôsledku zvýšeného obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky a nie kvôli zvýšenému počtu melanocytov. Typická je hnedá pigmentácia okolo zreníc, ktorá sa koncentricky šíri k periférii postihnutých očí, ale celá dúhovka alebo jej časti môžu byť viac hnedé. Po prerušení liečby sa nepozorovalo ďalšie zvýšenie hnedej pigmentácie dúhovky. Doposiaľ sa v klinických skúšaníach nezistilo spojenie so žiadnymi symptómami alebo patologickými zmenami.

Liečbou nie sú ovplyvnené ani névy ani pehy na dúhovke. V klinických skúšaníach nebola pozorovaná akumulácia pigmentu v trabekulárnej sieťovine alebo na inom mieste v prednej komore. Klinické skúsenosti získané počas 5 rokov nepreukázali, že by zvýšená pigmentácia dúhovky mala nejaké negatívne klinické následky a s podávaním očnej roztokovej instilácie Latanoprost Olikla sa môže pokračovať aj v prípade pigmentácie dúhovky. Pacienti však musia byť pravidelne monitorovaní, a ak si to vyžaduje klinický stav, liečba Latanoprost Olikla sa má ukončiť.

Skúsenosti s používaním očnej roztokovej instilácie latanoprostu v prípade chronického glaukómu so zatvoreným uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pacientov s pigmentovaným glaukómom sú limitované. S používaním očnej roztokovej instilácie latanoprostu v prípade zápalového a neovaskulárneho glaukómu, zápalových očných ochorení alebo kongenitálneho glaukómu nie sú skúsenosti. Latanoprost nemá žiadny alebo len malý účinok na zrenicu, ale v prípade akútneho záchvatu pri glaukóme so zatvoreným uhlom skúsenosti nie sú. Preto sa odporúča v týchto prípadoch používať Latanoprost Olikla s opatnosťou, pokiaľ sa nezíska viac skúseností.

Skúsenosti s používaním očnej roztokovej instilácie latanoprostu v perioperačnom období pri chirurgickom zákroku na odstránenie katarakty sú obmedzené. Latanoprost Olikla sa musí u týchto pacientov používať s opatnosťou.

Latanoprost Olikla sa má používať s opatnosťou u pacientov s herpetickou keratitídou v anamnéze a používaniu sa má vyhnúť v prípadoch aktívnej keratitídy vyvolanej vírusom herpes simplex a u pacientov s opakovaným výskytom herpetickej keratitídy v anamnéze, najmä v súvislosti s analógmi prostaglandínov.

Vyskytli sa hlásenia o makulárnom edéme (pozri časť 4.8) hlavne u afakických pacientov, u pseudoafakických pacientov s ruptúrou zadnej časti puzdra šošovky alebo šošovkami v prednej očnej komore alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi cystoidného makulárneho edému (ako sú diabetická retinopatia a oklúzia sietnicových vén). Opatnosť sa odporúča pri použití Latanoprostu Olikla

u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s ruptúrou zadnej časti puzdra šošovky alebo šošovkami v prednej očnej komore, alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi cystoidného makulárneho edému.

U pacientov so známou predispozíciou rizikových faktorov na iritídu/uveitídu sa Latanoprost Olikla musí používať s opatnosťou.

Skúsenosti u pacientov s astmou sú obmedzené, ale po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zhoršenia astmy a/alebo dyspnoe. Preto musia byť astmatickí pacienti liečení s opatnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti, pozri aj časť 4.8.

Pozorovala sa zmena sfarbenia periorbitálnej pokožky; väčšina hlásení bola u japonských pacientov. Súčasné skúsenosti ukazujú, že zmena sfarbenia periorbitálnej pokožky nie je trvalá a v niektorých prípadoch vymizne počas pokračovania liečby očnou roztokovou instiláciou latanoprostom.

Latanoprost Olikla môže postupne meniť očné riasy a jemné chĺpky u liečeného oka a v okolitých miestach, tieto zmeny zahŕňujú predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie, počtu očných rias alebo chĺpkov a nesprávny rast očných rias. Zmeny očných rias sú reverzibilné po ukončení liečby.

Latanoprost Olikla obsahuje konzervačnú látku benzalkónium-chlorid. Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Latanoprost Olikla sa musí používať s opatnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť ich farba. Pred použitím tohto lieku si musíte vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložte po 15 minútach.

Pediatrická populácia

Údaje o účinnosti a bezpečnosti vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). U predčasne narodených dojčiat (mladšie ako 36 týždňov gestačného veku) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

U detí vo veku 0 až < 3 roky, ktoré trpia najmä PCG (z angl primary congenital glaucoma, primárny kongenitálny glaukóm), zostáva chirurgický zákrok (napr. trabekulotómia/goniotómia) liečbou prvej voľby. Dlhodobá bezpečnosť u detí nebola doteraz stanovená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Definitívne údaje o liekovej interakcii nie sú k dispozícii.

Boli hlásené paradoxné zvýšenia vnútroočného tlaku po súčasnom podaní dvoch analógov prostaglandínov do oka. Preto sa použitie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov neodporúča.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť použitia tohto lieku počas gravidity u ľudí nebola stanovená. Liek má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod alebo novorodenca. Preto sa tento liek nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do ľudského materského mlieka, a preto sa Latanoprost Olikla nemá používať u dojčiacich žien alebo sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samičiek (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ako pri iných očných liekoch, očná roztoková instilácia môže spôsobiť prechodné rozmazané videnie. Pacienti nesmú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa toto neupraví.

4.8 Nežiaduce účinkySúhrn bezpečnostného profilu

Väčšina nežiaducich reakcií súvisela s očným systémom. V 5-ročnej otvorenej štúdiu bezpečnosti latanoprostu sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Ostatné nežiaduce účinky na zrak sú zvyčajne prechodné a vznikajú v závislosti od dávkovania.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa častosti výskytu nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáma častosť (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$
Infekcie a nákazy				herpetická keratitída*§	
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy*; závrat*		
Poruchy oka	zvýšená pigmentácia dúhovky, mierna až stredne závažná hyperémia spojoviek, podráždenie oka (pálenie, rezanie, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa v oku), zmeny očných rias a jemných chlpkov (predĺženie, zhrubnutie, zvýšená pigmentácia a zvýšený počet)	prechodné bodkované epitelové erózie, väčšinou bez príznakov; blefaritída, bolesť očí, fotofóbia konjunktivitída*	edém očného viečka; suché oko; keratitída*; rozmazané videnie; makulárny edém aj cystoidný makulárny edém*; uveitída*	iritída*; edém rohovky*; erózie rohovky; periorbitálny edém; trichiáza*; distichíáza; cysta dúhovky*§; lokálna kožná reakcia na očných viečkach; stmavnutie palpebrálnej kože na očných viečkach; pseudopemfigoidná konjunktivitída*§	zmeny okolia oka a viečka vedúce k prehĺbeniu viečkovej ryhy
Poruchy srdca			angina		nestabilná

a srdcovej činnosti			pektoris; palpitácie*		angína
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma*; dyspnoe*	exacerbácia astmy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožná vyrážka	svrbenie	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia*; artralgia*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť na hrudi*		

*Nežiaduce reakcie zistené post marketingovým sledovaním

§Nežiaduce reakcie odhadované použitím pravidla "Pravidlo 3"

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Pediatrická populácia

V dvoch krátkodobých klinických skúšaní (≤ 12 týždňov) zahŕňajúcich 93 (25 a 68) pediatrických pacientov, bol bezpečnostný profil podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a neidentifikovali sa žiadne nové nežiaduce udalosti. Krátkodobé bezpečnostné profily v rôznych pediatrických podskupinách boli tiež podobné (pozri časť 5.1). Nežiaduce udalosti, ktoré boli častejšie pozorované v pediatrickej populácii v porovnaní s dospelými sú: nazofaryngitída a pyrexia.

Nežiaduce reakcie hlásené po podaní očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany:

V súvislosti s použitím očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Okrem podráždenia oka a konjunktiválnej hyperémie nie sú známe žiadne iné očné nežiaduce účinky pri predávkovaní týmto liekom.

V prípade náhodného požitia Latanoprostu Olikla môžu byť užitočné nasledujúce informácie: jedna fľaštička obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu. Viac ako 90 % sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózna infúzia dávky 3 mikrogram/kg u zdravých dobrovoľníkov nespôsobila žiadne symptómy, ale dávka 5,5 - 10 mikrogram/kg spôsobila nauzeu, bolesti brucha, závraty, únavu, návaly horúčavy a potenie. U opíc sa podával latanoprost intravenóznou infúziou v dávkach do 500 mikrogram/kg bez výrazných účinkov na kardiovaskulárny systém.

Intravenózne podanie latanoprostu u opíc bolo spojené s prechodnou bronchokonstrikciou. Avšak u pacientov so stredne ťažkou bronchiálnou astmou, latanoprost podaný lokálne do očí v dávke zodpovedajúcej 7-násobku klinickej dávky Latanoprostu Olikla nevyvolal bronchokonstrikciu. V prípade predávkovania Latanoprostom Olikla má byť liečba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatiká a miotiká, analógy prostaglandínov, ATC kód: S01EE01

Mechanizmus účinku

Liečivo latanoprost, analóg prostaglandínu F_{2α}, je selektívny agonista prostaglandínového FP receptora, ktorý znižuje vnútroočný tlak zvýšením odtoku komorového moku. Zníženie vnútroočného tlaku u ľudí sa začína asi tri až štyri hodiny po podaní a maximálny účinok sa dosahuje po ôsmich až dvanástich hodinách. Zníženie tlaku pretrváva počas najmenej 24 hodín.

Štúdie na zvieratách a u ľudí dokazujú, že hlavným mechanizmom účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku, hoci u ľudí boli hlásené údaje o miernom zvýšení kapacity odtoku (zníženie odtokovej rezistencie).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné štúdie dokázali, že latanoprost je účinný v monoterapii. Navyše boli uskutočnené klinické skúšky zamerané na použitie v kombinácii. Patria sem aj štúdie, ktoré dokazujú, že latanoprost je účinný v kombinácii s beta-adrenergými antagonistami (timolol). Krátkodobé štúdie (1 alebo 2 týždne) naznačujú, že účinok latanoprostu je aditívny v kombinácii s adrenergými agonistami (dipivalyl, epinefrín), perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy (acetazolamid) a prinajmenšom čiastočne aditívny s cholinergnými agonistami (pilokarpín).

Klinické skúšky dokázali, že latanoprost nemá významný účinok na produkciu komorového moku. Nepreukázal sa vplyv latanoprostu na hematoookulárnu bariéru.

Pri použití klinickej dávky u študovaných opíc latanoprost nemá žiadne alebo len zanedbateľné účinky na vnútroočnú cirkuláciu krvi. Avšak počas lokálnej liečby sa môže vyskytnúť mierna až stredne závažná konjunktiválna alebo episklerálna hyperémia.

Chronická liečba očí latanoprostom u opíc, ktoré podstúpili extrakapsulárnu extrakciu šošovky, neovplyvňovala retinálne krvné cievy, čo sa dokázalo fluoresceínovou angiografiou.

Počas krátkodobej liečby u ľudí latanoprost nevyvolával únik fluoresceínu do zadného segmentu pseudofakických očí.

Zistilo sa, že latanoprost v klinických dávkach nemá významné farmakologické účinky na kardiovaskulárny alebo respiračný systém.

Pediatrická populácia

Účinnosť latanoprostu u pediatrických pacientov vo veku ≤ 18 rokov sa preukázala v 12-týždňovej dvojito zaslepenej klinickej štúdiu latanoprostu v porovnaní s timololom u 107 pacientov, ktorým diagnostikovali očnú hypertenziu a pediatrický glaukóm. Od novorodencov sa vyžadovalo, aby boli v gestačnom veku minimálne 36 týždňov. Pacienti dostávali buď 0,005 % latanoprost raz denne alebo 0,5 % timolol (alebo prípadne 0,25 % u jedincov mladších ako 3 roky) dvakrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo priemerné zníženie vnútroočného tlaku (VOT) v 12 týždni štúdie. Priemerné zníženia VOT v skupinách s latanoprostom a timololom boli podobné. Vo všetkých skúmaných vekových skupinách (vek 0 až < 3 roky, 3 až < 12 rokov a 12 až 18 rokov) bolo priemerné zníženie VOT v 12 týždni v skupine s latanoprostom podobné zníženiu v skupine s timololom. Napriek tomu, údaje o účinnosti vo vekovej skupine 0 až < 3 roky vychádzali len z 13 pacientov pri latanoproste a žiadna relevantná účinnosť sa

nepreukázala pri 4 pacientoch predstavujúcich vekovú skupinu 0 až < 1 rok v klinickej pediatrickej štúdií. O predčasne narodených dojčatách (mladšie ako 36 týždňov gestácie) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Zníženia VOT medzi jedincami v podskupine s primárnym kongenitálnym/dojčeneckým glaukómom (PCG) bol medzi skupinou s latanoprostom a skupinou s timololom podobný. V podskupine bez PCG (napr. juvenilný glaukóm s otvoreným uhlom, afaktický glaukóm) sa preukázali podobné výsledky ako v podskupine s PCG.

Účinok na VOT sa pozoroval po prvom týždni liečby a udržiaval sa počas 12 týždňov štúdie, ako u dospelých.

Tabuľka: Zníženie VOT (mmHg) v 12 týždni v skupine s aktívnou liečbou a základnou diagnózou				
	Latanoprost N = 53		Timolol N = 54	
Priemer na začiatku (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmena z priemeru na začiatku v 12 týždni†(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
hodnota p oproti timololu	0,2056			
	PCG N=28	Bez PCG N=25	PCG N=26	Bez PCG N=28
Priemer na začiatku (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmena z priemeru na začiatku v 12 týždni†(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
hodnota p oproti timololu	0,6957	0,1317		

SE: štandardná chyba

† Odhad upravený na základe analýzy modelu kovariácie (ANCOVA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulárna hmotnosť 432,58) je izopropylesterový prekurzor, ktorý je po podaní per se inaktívny, ale po hydrolyze na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny.

Absorpcia

Prekurzor sa dobre absorbuje cez rohovku a všetko liečivo, ktoré vstupuje do komorového moku sa hydrolyzuje počas prechodu rohovkou.

Distribúcia

Štúdie u ľudí ukazujú, že maximálna koncentrácia v komorovom moku sa dosahuje asi o dve hodiny po lokálnom podaní. Po lokálnom podaní u opíc sa latanoprost primárne distribuuje do predného segmentu, spojoviek a do očných viečok. Len malé množstvo lieku sa dostane do zadného segmentu.

Biotransformácia a eliminácia

Kyselina latanoprostu sa prakticky v očiach nemetabolizuje. Ukázalo sa, že hlavné miesto metabolizmu je pečeň. Plazmatický polčas u ľudí je 17 minút. Hlavné metabolity, 1,2-dinor- a 1,2,3,4-tetranorové metabolity nevykazujú žiadnu alebo len slabú biologickú aktivitu v štúdiách na zvieratách a vylučujú sa predovšetkým močom.

Pediatrická populácia

U 22 dospelých a 25 pediatrických pacientov (vo veku od narodenia po < 18 rokov) s očnou hypertenziou a glaukómom sa vykonala otvorená farmakokinetická štúdia plazmatických koncentrácií kyseliny latanoprostu. Všetky vekové skupiny boli liečené jednou kvapkou 0,005 % latanoprostu do každého oka denne počas minimálne 2 týždňov. Systémová expozícia kyseliny latanoprostu bola približne 2-násobne vyššia u detí vo veku 3 až < 12 rokov a 6-násobne vyššia u detí vo veku < 3 roky, v porovnaní s dospelými, ale široké bezpečnostné rozpätie pre systémové nežiaduce účinky sa udržalo (pozri časť 4.9). Medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie bol 5 minút po podaní dávky vo všetkých vekových

skupinách. Medián polčasu eliminácie z plazmy bol krátky (< 20 minút), podobný u pediatrických a dospelých pacientov a nevedol ku žiadnej akumulácii kyseliny latanoprostu v systémovej cirkulácii v rovnovážnych stavoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očná aj systémová toxicita latanoprostu bola skúmaná u niekoľkých živočíšnych druhov. Vo všeobecnosti je latanoprost dobre tolerovaný s bezpečnostným rozpätím medzi bežnou klinickou dávkou a dávkou spôsobujúcou systémovú toxicitu ktorá je minimálne 1000-krát vyššia. Ukázalo sa, že vysoké dávky latanoprostu, približne 100-násobok klinickej dávky/kg telesnej hmotnosti, podávané intravenózne opiciam bez anestézy spôsobujú zvýšenie respiračnej frekvencie pravdepodobne v dôsledku krátkotrvajúcej bronchokonstrikcie. V štúdiách na zvieratách sa neukázalo, že by mal latanoprost alergizujúce vlastnosti. Nepozorovali sa očné toxické účinky pri dávkach do 100 µg/oko/deň u králikov alebo u opíc (klinická dávka je približne 1,5 µg/oko/deň). Avšak sa ukázalo, že latanoprost u opíc indukuje zvýšenú pigmentáciu dúhovky.

Mechanizmus zvýšenej pigmentácie sa pripisuje stimulácii produkcie melanínu v melanocytoch dúhovky bez pozorovania proliferatívnych zmien. Zmena farby dúhovky môže byť trvalá.

Štúdie chronickej očnej toxicity dokázali, že podávanie latanoprostu v dávke 6 µg/oko/deň tiež indukovalo zvýraznenie viečkovej ryhy. Tento účinok je reverzibilný a vyskytuje sa pri dávkach presahujúcich úroveň klinickej dávky. Tento účinok nebol pozorovaný u ľudí.

Ukázalo sa, že latanoprost má negatívne výsledky reverzných mutačných testov u baktérií, génového mutačného testu u lymfómu myší a mikronukleárneho testu u myší. Chromozomálne aberácie boli pozorované v humánných lymfocytoch *in vitro*. Podobné účinky boli pozorované pri prirodzene sa vyskytujúcom prostaglandíne F_{2α} a ukazuje sa, že ide o skupinový účinok.

Ďalšie štúdie na mutagenitu s *in vitro/in vivo* mimoriadnou DNA syntézou u potkanov boli negatívne a dokazujú, že latanoprost nemá mutagénny potenciál. Štúdie na karcinogenitu u myší a potkanov boli negatívne.

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samičiek. V štúdiu embryotoxicity na potkanoch nebola pozorovaná embryotoxicita pri intravenózných dávkach (5, 50 a 250 µg/kg/deň) latanoprostu. Avšak dávky latanoprostu 5 µg/kg/deň a viac indukovali embryoletálne účinky u králikov.

Dávka 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-násobok klinickej dávky) spôsobila preukázanú embryofetálnu toxicitu charakterizovanú zvýšeným výskytom neskorej resorpcie plodu a potratov ako aj nižšej hmotnosti plodu.

Teratogénny potenciál sa nezistil.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Benzalkónium-chlorid

Chlorid sodný

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Čistená voda.

6.2 Inkompatibility

Štúdie *in vitro* ukázali, že ak sa latanoprost kombinuje s očnými roztokovými instiláciami obsahujúcimi tiomerzal, dochádza ku precipitácii. Pri použití takýchto liekov má byť časový odstup medzi podaním jednotlivých očných roztokových instilácií aspoň päť minút.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 4 týždne.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Fľaštičku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení fľaštičky: uchovávajúte pri teplote do 25°C. Štyri týždne po prvom otvorení sa má tento liek zlikvidovať, aj v prípade ak nebol úplne spotrebovaný.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LDPE fľaštička s HDPE skrutkovacím uzáverom a LDPE kvapkadlom.

Každá fľaštička obsahuje 2,5 ml očnej roztokovej instilácie, čo zodpovedá približne 86 kvapkám roztoku.

Veľkosti balení: 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml a 6 × 2,5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

64/0253/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2019