

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SOLUSIN 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml očních kapek obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů.

Jedna kapka obsahuje přibližně latanoprostum 1,5 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml 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.

Čirý, bezbarvý roztok.

pH 6,4-7,0

Osmolalita: 240-290 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

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 Solusin 50 mikrogramů /ml podáván ve večerních hodinách.

Frekvence podávání přípravku Solusin 50 mikrogramů /ml nemá překročit podávání jednou denně, protože bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek nižší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

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

Pediatrická populace

Solusin lze použít u pediatrických pacientů ve stejném dávkování jako u dospělých. Nejsou dostupné žádné údaje pro použití u předčasně narozených dětí (dříve než v 36. týdnu gestace). Údaje pro věkovou skupinu pacientů mladších než 1 rok (4 pacienti) jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oční podání

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

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

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

Pokud je po odstranění šroubovacího ochranného krytu uvolněný pojistný límeček, odstraňte ho před použitím přípravku.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli složku přípravku uvedenou v bodu 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Solusin 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. modrohnědou, šedohnědou, žlutohnědou nebo zelenohnědou. 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 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 pigmentace duhovky projevila u 33 % pacientů (viz bod 4.8.). Změna barvy duhovky je ve většině případů mírná a často není klinicky patrná. Incidence se u pacientů se smíšenou barvou duhovky 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 pouze 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.

Podáváním přípravku nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani pigmentových shluků v duhovce. V klinických studiích nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny ani v oblasti jiných struktur přední komory oka. Na základě pětiletých klinických zkušeností nebyl prokázán žádný klinicky relevantní následek zvýšené pigmentace duhovky a léčba přípravkem Solusin může pokračovat, i když nastane pigmentace duhovky. Pacienti musí být, přesto pravidelně kontrolováni a léčba přípravkem Solusin může být přerušena, jestliže k tomu klinický stav 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 nebo zánětlivých stavů oka nejsou žádné zkušenosti. Přípravek Solusin zornici neovlivňuje nebo pouze nepatrně, avšak s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem nejsou rovněž žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat přípravek Solusin se zvýšenou opatrností do doby, než bude k dispozici více zkušeností.

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

Přípravek Solusin 50 má být používán se zvýšenou opatrností u pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze a nemá být použit v případech aktivní keratitidy vyvolané virem herpes simplex a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analogů prostaglandinů.

Při používání přípravku Solusin byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zvláště u pacientů s afakií, s pseudofakii s natrženým zadním pouzdem čočky nebo s předně-komorovou čočkou, anebo u pacientů s rizikovými faktory vzniku cystoidního makulárního edému (jako jsou diabetická retinopatie a retinální žilní okluze). Přípravek Solusin se má používat se zvýšenou opatrností u pacientů s afakií, s pseudofakii s natrženým zadním pouzdem čočky nebo s předně-komorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory vzniku cystoidního makulárního edému.

U pacientů se známými predisponujícími rizikovými faktory pro vznik iritidy / uveitidy se při podávání přípravku Solusin doporučuje zvýšená opatrnost.

U pacientů s průduškovým 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 u pacientů s astmatem používat přípravek Solusin s vyšší obezřetností, viz též bod 4.8.

Byla pozorována změna zbarvení pokožky v okolí očné; převážná většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenosti říkají, že zbarvení pokožky v okolí očí není trvalé a v některých případech i při pokračování léčby latanoprostem mizí.

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.

Tento přípravek obsahuje fosfáty a benzalkonium-chlorid

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky (viz bod 4.8).

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku vyjměte kontaktní čočky a nasadte je zpět až po 15 minutách (viz bod 4.2).

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, projevy suchých očí a může ovlivnit 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.

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.

Pediatrická populace

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

U dětí ve věku od 0-3 let, které trpí především primárním kongenitálním glaukomem (PCG) zůstává jako léčbou první volby chirurgický zákrok (např. trabekulotomie/goniotomie).

Dlouhodobá bezpečnost nebyla u dětí doposud stanovena.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

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

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze na dospělých.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Solusin proto nemají používat kojící ženy anebo má být kojení přerušeno.

Plodnost

Pro latanoprost nebyly zjištěny ve studiích na zvířatech žádné účinky na plodnost samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Latanoprost oční kapky má malý nebo mírný účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Tak jak je běžné pro ostatní oční přípravky může instilace očních kapek způsobit přechodné rozmazané vidění. Až do odeznění těchto příznaků nemají pacienti řídit ani obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

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 nežádoucí oční účinky jsou obvykle přechodné a objevují se po podání dávky.

Nežádoucí účinky v tabulce

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 $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	
Vzácné:	herpetická keratitida*
Poruchy nervového systému	
Méně časté:	bolest hlavy*, závratě*
Poruchy oka	
Velmi časté:	hyperpigmentace duhovky, mírná až střední hyperemie spojivek, podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa); změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace a nárůst počtu řas)
Časté:	keratitis punctata (většinou bez příznaků); blefaritida, bolest oka, fotofobie, konjunktivitida*
Méně časté:	otok víčka, suché oko, keratitida*, rozmazané vidění, makulární edém (včetně cystoidního makulárního edému)*, uveitida*
Vzácné:	iritida*, korneální edém*, korneální eroze, periorbitální edém, trichiáza*, distichíáza, cysta duhovky*§, lokalizované kožní reakce na víčkách, ztmavnutí kůže víček, oční pseudopemfigoid*§
Velmi vzácné:	periorbitální změny a změny víčka způsobující prohloubení záhybu očního víčka
Srdeční poruchy	
Méně časté:	angina pectoris, palpitace*
Velmi vzácné:	nestabilní angina pectoris
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	astma*, dyspnoe*
Vzácné:	exacerbace astmatu
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté:	nauzea*, zvracení*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	vyrážka
Vzácné:	svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	myalgie*, artralgie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	bolest na hrudi*

* Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení přípravku na trh.

§ Nežádoucí účinek očekávaný dle „Pravidla tří“ (V případě, že se nežádoucí účinek neobjevil u dosud sledovaného vzorku pacientů, pravděpodobnost, že se v budoucnu vyskytne je: 3/sledovaný počet pacientů).

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žádné informace nejsou poskytnuty.

Pediatrická populace

Ve dvou krátkodobých klinických studiích (≤ 12 týdnů) zahrnujících 93 (25 a 68) pediatrických pacientů byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých a nebyly zaznamenány žádné nové nežádoucí účinky. Krátkodobý profil bezpečnosti byl v obou pediatrických skupinách rovněž podobný (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorovány u pediatrické populace častěji, než u dospělých jsou nasofaryngitida a pyrexie (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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webová adresa: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek/
4.9. Předávkování

Symptomy

V případě předávkování se kromě podráždění oka a hyperémie spojivek neobjevily žádné další nežádoucí oční projevy.

Léčba

Pokud by došlo k náhodnému požití přípravku Solusin, 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 nitrožilní infuzi podány dávky do 500 mikrogramů/kg bez závažných účinků na kardiovaskulární systém.

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

V případě předávkování přípravkem Solusin by měla být zavedena léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, analogy prostaglandinů.
ATC kód: S01EE01

Mechanismus účinku a farmakodynamický účinek

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F_{2alfa}, 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 nejméně 24 hodin.

Studie na zvířatech i u lidí naznačují, že hlavní mechanismem účinku látky je zvýšení uveosklerálního odtoku, ačkoliv u člověka bylo zjištěno i jisté zvýšení usnadnění odtoku (snížením odtokové rezistence).

Klinická účinnost a bezpečnost

Stěžejní studie prokázaly, že latanoprost je účinný v monoterapii. 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 (trvání 1 nebo 2 týdny) studie naznačují, že účinek latanoprostu je v kombinaci s adrenergními agonisty (dipivefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) aditivní a alespoň zčásti 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 nevykazoval latanoprost žádné nebo zanedbatelné účinky na nitrooční krevní oběh. Během lokální léčby však může dojít k rozvoji lehké až středně těžké konjunktivální nebo episklerální hyperémie.

Chronická léčba latanoprostem u opic po extrakapsulární extrakci čočky neměla žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné při vyšetření fluorescenční angiografií.

Během krátkodobé aplikace latanoprostu pacientům s pseudoafakíí nedošlo k prosakování fluoresceinu v oblasti zadního segmentu oka.

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

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrických pacientů ≤ 18 let byla prokázána v 12týdenní dvojité zaslepené klinické studii porovnávající latanoprost s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou nitrooční hypertenzí a pediatrickým

glaukomem. U novorozenců se vyžadoval nejméně 36. týden gestačního věku. Pacienti dostávali buď latanoprost 0,005% jednou denně anebo timolol 0,5% (nebo volitelně 0,25% pro jedince < 3 let) dvakrát denně. Primárním cílovým parametrem bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) ve dvanáctém týdnu oproti výchozím hodnotám. Průměrný pokles nitroočního tlaku (IOP) byl ve skupinách latanoprostu i timololu podobný. Ve všech sledovaných věkových skupinách (0 < 3 roky; 3 < 12 let a 12 až 18 let) byl průměrný pokles nitroočního tlaku na konci 12 týdne ve skupinách latanoprostu i timololu podobný. Údaje o účinnosti v klinické pediatrické studii ve věkové skupině 0 < 3 roky byly pro latanoprost nicméně založeny na výsledcích pouze u 13 pacientů a žádná relevantní účinnost nebyla prokázána u 4 pacientů ve věkové skupině 0 < 1 rok. Údaje u předčasně narozených dětí nejsou k dispozici (gestační věk < 36 týdnů).

Snížení nitroočního tlaku (IOP) mezi subjekty v podskupině s primárně vrozeným glaukomem (PCG) bylo ve skupině užívající latanoprost podobné jako ve skupině užívající timolol. Podskupina s glaukomem odlišným než primárně vrozeným (non-PCG; juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykazovala stejné výsledky jako podskupina PCG.

Účinek na nitrooční tlak (IOP) byl zřetelný po prvním týdnu léčby a přetrvával po celou dobu 12týdenní studie stejně jako u dospělých.

Tabulka: snížení IOP (mm Hg) ve 12. týdnu aktivní léčby a podle výchozí 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 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 vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardní chyba

† upravený odhad založený na modelu analýzy kovariance (ANCOVA)

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Latanoprost (M 432,58) je isopropyl ester, který je předstupněm účinné látky a sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolyzou na kyselinu latanoprostu.

Proléčivo je dobře absorbováno rohovkou a veškeré množství látky, které do nitrooční tekutiny vnikne, je hydrolyzováno v průběhu průchodu rohovkou.

Distribuce

Studie u člověka naznačují, že vrcholových koncentrací je v nitrooční tekutině dosaženo přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci. Po lokální aplikaci u opic je latanoprost primárně distribuován v předním segmentu, spojivkovém vaku a očních víčkách. Pouze nepatrné množství látky proniká do zadního segmentu.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostu. Hlavní metabolismus probíhá v játrech. Poločas rozpadu v plazmě 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 plasmatických koncentrací kyseliny latanoprostu byla provedena na 22 dospělých a 25 pediatrických pacientech (od narození do < 18 let) s oční hypertenzí a glaukomem. Všechny věkové skupiny byly léčeny jednou kapkou latanoprostu 0,005% denně minimálně po dobu 2 týdnů. Celková expozice kyselinou latanoprostu byla, oproti dospělým, asi dvakrát vyšší ve skupině 3 < 12 let a šestkrát vyšší u dětí < 3 let, nicméně bylo dodrženo široké bezpečnostní rozmezí pro celkové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Střední čas pro dosažení maximálních plasmatických koncentrací byl pro všechny věkové skupiny 5 minut po podání dávky. Medián

plasmatického eliminačního poločasu byl krátký (< 20 minut), podobně u pediatrických a dospělých pacientů; nevedl za rovnovážného stavu k žádné akumulaci kyseliny latanoprostu v systémovém oběhu.

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 1 000x vyšší, než je klinická dávka aplikovaná lokálně do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100x překračující klinickou dávku/kg tělesné váhy, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení dechové frekvence, pravděpodobně jako důsledek krátkodobé bronchokonstrikce. Ve studiích na zvířeti nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

U králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko při použití dávek až do 100 mikrogramů/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 mikrogramů/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 mikrogramů/oko/den rozšíření oční šterbiny. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších, než je klinická dávka. U člověka tento účinek nebyl pozorován.

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

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

Ve studiích na 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 však měl embryoletální účinky u králíků v dávkách 5 mikrogramů/kg/den a vyšších.

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

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

benzalkonium-chloridmonohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, bezvodý dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, čištěná voda

6.2. Inkompatibility

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že při smíchání přípravku Solusin 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

2 roky.

Doba použitelnosti po otevření lahvičky: 4 týdny.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C).

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

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

Přípravek má být po 4 týdnech zlikvidován, i když nebyl úplně spotřebován.

6.5. Druh obalu a velikost balení

LDPE lahvička s HDPE šroubovacím uzávěrem.

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/571/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 7. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 6. 2023