

SÚHRN CHAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MONOPOST 50 mikrogramov/ml očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu.
Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramov latanoprostu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 50 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu 40 (hydrogenizovaný ricínový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.
Roztok je slabo žltý a opalizujúci roztok.
pH: 6,5-7,5.
Osmolalita: 250-310 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie u dospelých (vrátane starších ľudí):

Odporúčaná liečba je 1 kvapka do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa MONOPOST podáva večer.

Dávkovanie MONOPOSTU nemá byť častejšie ako jedenkrát denne, pretože sa dokázalo, že častejšie podávanie znižuje jeho účinok na zníženie vnútroočného tlaku.

Ak dôjde k vynechaniu jednej dávky, liečba pokračuje s ďalšou dávkou ako zvyčajne.

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť lieku MONOPOST u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre liek MONOPOST.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

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

Kontaktné šošovky musia byť pred instiláciou očných kvapiek vybraté a po uplynutí 15 minút môžu byť opäť nasadené.

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, časový odstup medzi liekmi má byť aspoň 5 minút. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhli kontaktu špičky fľaštičky s okom alebo jeho okolím. Tento liek je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačné látky. Pacientov je tiež potrebné poučiť, že ak sa s očnými roztokmi zaobchádza nesprávne, môžu sa kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú infekcie oka. Používanie kontaminovaných roztokov môže viesť k závažnému poškodeniu oka a následnej strate zraku.

Pacientov je potrebné poučiť nasledovne:

Pred prvým použitím:

- Skontrolujte, či je uzáver indikujúci prvé otvorenie neporušený. Fľaštičku potom otvorte pevným odskrutkovaním uzáveru indikujúceho prvé otvorenie.
 - Dôkladne si umyte ruky a odstráňte uzáver zo špičky fľaštičky. Pre aktiváciu mechanizmu pumpičky stlačte fľaštičku otočenú hore dnom niekoľko krát, kým sa neobjaví prvá kvapka. Tento postup sa vykonáva len pri prvom použití a nie je potrebný pri ďalších podávaniach.
1. Pred každým použitím si dôkladne umyte ruky a zo špičky fľaštičky odstráňte uzáver. Zabráňte akémukoľvek kontaktu špičky fľaštičky s prstami na rukách.
 2. Položte palec na uško v hornej časti fľaštičky a ukazovák na spodnú časť fľaštičky. Potom na druhé uško v spodnej časti fľaštičky položte aj prostredník. Fľaštičku držte otočenú hore dnom.
 3. Na použitie instilácie zakloňte hlavu mierne dozadu a kvapkadlo fľaštičky držte kolmo nad svojím okom. Ukazovákom druhej ruky si mierne odtiahnite spodné očné viečko. Vytvorený priestor sa nazýva spodný spojovkový vak. Zabráňte kontaktu špičky fľaštičky s vašimi prstami na ruke alebo očami.

Kvapku podáte do spodného spojovkového vaku postihnutého oka (postihnutých očí) tak, **že krátko a silno zatlačíte** na fľaštičku. Vďaka automatickému dávkovaniu sa pri každom stlačení pumpičky uvoľní kvapka.

Keď sa kvapka neuvoľnila zľahka potraďte fľaštičkou, aby došlo k odstráneniu prebytočného roztoku zo špičky fľaštičky. Potom opakujte krok 3.

4. Použitím nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorením očných viečok na minútu sa zníži systémová absorpcia. Toto môže viesť k zníženiu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu lokálneho účinku.
5. Okamžite po použití zatvorte špičku fľaštičky uzáverom.

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 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 ku trvalej heterochromii.

Táto zmena farby oka sa pozorovala prevažne u pacientov, ktorí mali zmiešanú farbu dúhoviek ako je modro-hnedá, šedo-hnedá, zeleno-hnedá alebo žltá-hnedá. V štúdiách s latanoprostom sa zmena prejaví obvykle počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roku a nebola pozorovaná po štvrtom roku liečby. Miera progresie pigmentácie dúhovky klesá s časom a je stabilná po piatich rokoch. Účinok zvýšenej pigmentácie za hranicou piatich rokov nebol hodnotený. V otvorenej 5 ročnej bezpečnostnej štúdii s latanoprostom sa u 33% pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.8). Zmena farby dúhovky je vo väčšine prípadov mierna a často klinicky

nepozorovateľná. Výskyt u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky sa pohyboval v rozmedzí 7 % až 85 %, s najvyššou incidenciou u žltu-hnedých dúhoviek. U pacientov s homogénne modrými očami neboli pozorované žiadne zmeny a u pacientov s homogénne šedými, zelenými alebo hnedými očami boli zmeny pozorované 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 skúškach nezistilo spojenie so žiadnymi symptómami alebo patologickými zmenami.

Liečbou nie sú ovplyvnené ani pehy, ani névy na dúhovke. V klinických skúškach 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 latanoprostu sa môže pokračovať aj v prípade pigmentácie dúhovky. Pacienti však musia byť pravidelne monitorovaní a ak si to vyžaduje klinický stav, liečba latanoprostom sa môže prerušiť.

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

Skúsenosti s používaním latanoprostu v perioperačnom období pri chirurgickom zákroku na odstránenie katarakty sú obmedzené. Latanoprost sa musí u týchto pacientov používať s opatrnosťou. Latanoprost sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a má sa vyhnúť použitiu v prípade aktívnej keratitídy herpes simplex a u pacientov s anamnézou recidivujúcej herpetickej keratitídy spojenej najmä s analógmi prostaglandínu.

Bol hlásený výskyt makulárneho edému (pozri bod 4.8), predovšetkým 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 (ako je diabetická retinopatia a oklúzia retinálnej žily.) Latanoprost sa musí používať s opatrnosťou 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 musí používať s opatrnosťou.

Skúsenosti u pacientov s astmou sú obmedzené, ale v postmarketingových skúsenostiach boli hlásené prípady exacerbácie astmy a/alebo dyspnoe. Preto musia byť títo pacienti liečení s opatrnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti (pozri tiež časť 4.8).

Pozorovali sa zmeny sfarbenia periorbitálnej pokožky; väčšina hlásení bola u japonských pacientov. Súčasné skúsenosti ukazujú, že zmeny sfarbenia periorbitálnej pokožky nie sú trvalé a v niektorých prípadoch vymiznú počas pokračovania liečby latanoprostom.

Latanoprost môže postupne meniť očné riasy a jemné chlípky liečeného oka a jeho okolia, tieto zmeny zahŕňajú väčšiu dĺžku, hrúbku, pigmentáciu, počet rias alebo chlípok a zle nasmerovaný rast rias. Zmeny rias sú reverzibilné po ukončení liečby.

MONOPOST obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol (hydrogenizovaný ricínový olej), ktorý môže vyvolať kožné reakcie. Dlhodobé údaje o bezpečnosti tejto pomocnej látky v súčasnosti nie sú dostupné.

4.5 Liekové a iné interakcie

Konečné údaje o liekových interakciách nie sú k dispozícii.

Boli hlásené správy o paradoxnom zvýšení vnútroočného tlaku po súčasnom očnom podaní dvoch analógov prostaglandínu. Z toho dôvodu sa použitie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínu alebo derivátov prostaglandínu neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv latanoprostu na mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Bezpečnosť použitia lieku počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

Má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod a novorodenca. Preto sa MONOPOST nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka, a preto sa MONOPOST nesmie používať u dojčiacich žien alebo sa dojčenie musí ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Rovnako ako u iných očných liekov, instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné rozmazané videnie. Kým tieto príznaky nevymiznú, pacienti by nemali viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Väčšina pozorovaných nežiaducich účinkov súvisela s očným systémom. V otvorenej päťročnej štúdiu bezpečnosti latanoprostu sa u 33% pacientov prejavila pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Iné očné nežiaduce účinky sú obvykle prechodné a vyskytujú sa v závislosti od dávkovania.

b. Zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky a ich frekvencie uvedené nižšie sú tie, ktoré boli uvedené pre referenčný liek.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie výskytu nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (frekvenciu nie je možné z dostupných údajov stanoviť).

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 $< 1/10\ 000$
<i>Infekcie a nákazy</i>				Herpetická keratitída.*§	
<i>Poruchy nervového systému</i>			Bolesť hlavy*, závraty*		
<i>Poruchy oka</i>	Zvýšená pigmentácia dúhovky, mierna až stredne ťažká konjunktiváln	Bodkovaná keratitída, väčšinou bez symptómov, blefaritída, bolesť oka,	Edém očného viečka, suché oko, keratitída, zahmlené	Iritída*, edém rohovky*, erózia rohovky, periorbitáln	Periorbitálne zmeny a zmeny viečka vedúce k prehlbovani u vrások

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až <1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až <1/1 000	Veľmi zriedkavé <1/10 000
	a hyperémia, podráždenie oka (pálenie, pocit piesku v očiach, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa v oku); zmeny očných rias a jemných chlpkov (stmavnutie, zhrubnutie, predĺženie, zvýšenie počtu rias).	fotofóbia, konjunktivitída. *	videnie, makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému*, uveitída*.	y edém, trichiáza*, distichíaza, dúhovková cysta*§, lokalizované reakcie kože na očných viečkach, stmavnutie palpebrálnej kože na očných viečkach	očného viečka.
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			Angína pectoris; palpitácie*		Nestabilná angína pectoris.
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			Astma*; dyspnoe*	Exacerbácia astmy	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			nevoľnosť*, zvracanie*		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>			Kožná vyrážka	Pruritus	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			Myalgia*; Artralgia*		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>			Bolesť na hrudi*		

*NÚ stanovené po uvedení na trh
§Frekvencia NÚ stanovená použitím "Pravidla 3"

c. Opis vybraných nežiaducich účinkov

Neudávajú sa žiadne informácie.

d. Pediatričná populácia

K dispozícii nie sú žiadne informácie pre MONOPOST.

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 vedľajšie účinky pri predávkovaní liekom MONOPOST.

V prípade náhodného prehltnutia lieku MONOPOST môžu byť užitočné nasledujúce informácie: Jedna fľaštička obsahuje: 125 mikrogramov latanoprostu vo fľaštičke na 1-mesačnú liečbu a 300 mikrogramov latanoprostu vo fľaštičke na 3-mesačnú liečbu.

Viac ako 90 % sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózne infúzie dávky 3 µg/kg u zdravých dobrovoľníkov spôsobila priemerné plazmatické koncentrácie 200 krát vyššie ako v klinickej liečbe a nevyvolala žiadne symptómy, ale dávka 5,5 - 10µg/kg spôsobila nauzeu, bolesti brucha, závraty, únavu, návaly horúčavy a potenie. U opíc sa podával latanoprost intravenóznou infúziou v dávkach do 500 µg/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 lieku MONOPOST nevyvolal bronchokonstrikciu.

V prípade predávkovania liekom MONOPOST má byť liečba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ANTIGLAUKOMATIKÁ A MIOTIKÁ,
Analogý prostaglandínu, ATC kód: S01EE01.

Mechanizmus účinku:

Liečivo latanoprost, analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$, je selektívny agonista prostaglandínového FP receptora, ktorý znižuje vnútroočný tlak zvýšením odtoku komorového moku.

Štúdie u zvierat 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).

MONOPOST je očná instilácia bez konzervačných látok, roztok je dodávaný vo viacdávkovej fľaštičke s pumpičkou.

Farmakodynamické účinky:

Zníženie vnútroočného tlaku u ľudí sa začína asi o tri až štyri hodiny po podaní a maximálny účinok sa dosahuje po ôsmich až dvanástich hodinách. Zníženie tlaku pretrváva najmenej počas 24 hodín. Pilotné štúdie dokázali, že latanoprost je účinný v monoterapii. Boli uskutočnené ďalšie klinické skúšky zamerané na použitie v kombinácii. Patria sem aj štúdie, ktoré dokazujú, že latanoprost je účinný v kombinácii s beta-blokátormi (timolol). Krátkodobé štúdie (1 alebo 2 týždne) ukazujú, že účinok latanoprostu je aditívny v kombinácii s adrenergnými agonistami (dipivefrín), perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy (acetazolamid) a prinajmenšom čiastočne aditívny s cholinergnými agonistami (pilocarpín).

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 ťažká konjunktiválna alebo episklerálna hyperémia.

Dlhodobá liečba 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 signifikantné farmakologické účinky na kardiovaskulárny alebo respiračný systém.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

MONOPOST sa hodnotil v trojmesačnej, randomizovanej, skúšajúcim maskovanej štúdií porovnávajúcej MONOPOST bez obsahu konzervačnej látky s referenčným liekom obsahujúcim 0,005% latanoprostu u 404 pacientov s očnou hypertenziou alebo glaukómom. Primárnym parametrom účinnosti bola zmena v hodnote vnútroočného tlaku medzi východiskovou hodnotou a 84. dňom.

Na 84. deň bola hodnota zníženia vnútroočného tlaku vyvolaného MONOPROSTom -8,6 mmHg t.j. - 36 %. Bolo to podobné referenčnému lieku s obsahom 0,005 % latanoprostu.

Choré oko (populácia mITT)		Monoprost	Referenčný liek
Začiatok (0. deň)	n	189	164
	priemer ± SD	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
84. deň	n	185	162
	priemer ± SD	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Priemer zmeny (0.-84. deň)	n	185	162
	priemer ± SD	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
	[IS 95 %]	[-9,0 ; -8,3]	[-9,4 ; -8,7]
Štatistická analýza	E (SE)	0,417 ± 0,215	
	[IS 95 %]	[-0,006; 0,840]	

Táto trojmesačná štúdia preukázala nasledujúce nežiaduce účinky pre MONOPOST a referenčný liek s obsahom latanoprostu nasledovne: iritácia/pálenie/pichanie nie po instilácii (na 84. deň, 6,8% pre MONOPOST a 12,9 % pre referenčný liek s obsahom latanoprostu) a konjunktiválna hyperémia (na 84. deň, 21,4% pre MONOPOST a 29,1 % pre referenčný liek s obsahom latanoprostu). Pokiaľ ide o systémové nežiaduce účinky, neboli pozorované veľké rozdiely medzi dvoma liečenými skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulárna hmotnosť 432,58) je izopropylesterový prekurzor, ktorý je po podaní *per se* inaktívny, ale po hydrolýze 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 2 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.

Plazmatická hladina latanoprostu sa u 30 pacientov s hypertenziou alebo glaukómom merala v trojmesačnej skríženej randomizovanej pilotnej štúdií a takmer u všetkých pacientov sa po 30 minútach po instilácii dosiahli hladiny, ktoré klesli pod limit kvantifikácie (40 pg/ml).

Biotransformácia a Eliminácia:

Nedochádza prakticky k žiadnemu metabolizmu kyseliny latanoprostu v oku. Hlavný metabolizmus je v pečeni. Plazmatický polčas je u človeka 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očná aj systémová toxicita latanoprostu bola skúmaná u niekoľkých živočíšnych druhov. Vo všeobecnosti je latanoprost veľmi dobre tolerovaný. Dávka spôsobujúca systémovú toxicitu je 1000-krát vyššia ako bežná klinická dávka. 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 krátkotrvejšej 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 ukázalo sa, 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 indukovalo zväčšenie očnej štrbiny. 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 mikronukleálneho testu u myší. Chromozomálne aberácie boli pozorované v ľudských lymfocytoch *in vitro*. Podobné účinky boli pozorované pri prirodzene sa vyskytujúcom prostaglandíne F_{2α} a ukazuje sa, že ide o tzv. „class effect“.

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

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samičiek. V štúdií embryotoxicity u potkanov 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 µg/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.

Okulárna toxicita

Očné podávanie očnej instilácie MONOPOST zvieratám dvakrát denne počas 28 dní nepreukázalo lokálny alebo systémový toxický účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40
sorbitol
karbomér 974P
makrogol 4000
edetát disodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení: 1 mesiac pre fľaštičku s obsahom 2,5 ml; 3 mesiace pre fľaštičku s obsahom 6 ml.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po prvom otvorení: tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2,5 ml (minimálne 70 kvapiek bez obsahu konzervačnej látky – pre 1-mesačnú liečbu) alebo 6 ml (minimálne 190 kvapiek bez obsahu konzervačnej látky – pre 3-mesačnú liečbu) viacdávkové fľaštičky (HDPE) vybavené pumpičkou s nasadeným Easygrip pomocným systémom a uzáverom indikujúcim prvé otvorenie.

Veľkosti balenia:

škatuľa s 2,5 ml fľaštičkou.

škatuľa s jednou 6 ml fľaštičkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Francúzsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

64/0501/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. decembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022