

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

UNILAT 50 mikrogramov/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očných roztokových kvapiiek obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu.
1 kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramu latanoprostu.

Pomocná látka so známym účinkom: roztok benzalkónium-chloridu 0,20 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky

Roztok je číra, bezfarebná tekutina, bez cudzorodých častíc s pH približne 6,6 a osmolalitou 288 mOsm/kg.

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

Odporúčané dávkovanie pre dospelých (vrátane starších pacientov):

Odporúčané dávkovanie je 1 kvapka do postihnuteho oka (očí) jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa UNILAT podáva večer.

Dávka lieku UNILAT nemá prekročiť dávku jedenkrát denne, pretože sa dokázalo, že častejšie podávanie znižuje jeho účinok na zníženie vnútroočného tlaku.

Ak sa zabudne dávka podať, liečba má pokračovať nasledujúcou dávkou ako zvyčajne.

Tak ako v prípade iných očných kvapiiek 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 aplikácii každej kvapky.

Pred aplikáciou kvapiiek sa majú kontaktné šošovky z očí 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.

Pediatrická populácia

UNILAT očné roztokové kvapky sa môžu používať u pediatrických pacientov v tom istom dávkovaní ako u dospelých. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej než 36 týždňov gestačného veku) nie sú k dispozícii žiadne údaje. Údaje vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania:

Podanie do oka.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

UNILAT môže postupne meniť farbu oka zvýšením množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Pred začiatkom 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, zeleno-hnedá alebo žltó-hnedá. V štúdiách s latanoprostom dochádza k nástupu zmeny obvykle počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roka, a po štvrtom roku liečby sa zmena nepozorovala. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa časom znižuje a stabilizuje sa po piatich rokoch. Účinok zvýšenej pigmentácie sa po 5 rokoch nehodnotil. V otvorenej 5-ročnej bezpečnostnej štúdii s latanoprostom sa u 33 % pacientov prejavila pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.8). Táto zmena farby dúhovky bola vo väčšine prípadov mierna a často nebola klinicky pozorovaná. Incidencia u pacientov so zmiešaným sfarbením dúhovky sa pohybovala v rozmedzí od 7 do 85 %, pričom najvyšší výskyt sa zaznamenal u pacientov so žltó-hnedými dúhovkami.

U pacientov s homogénne modrými očami neboli pozorované žiadne zmeny farby oka a u pacientov s homogénne šedými, zelenými alebo hnedými očami boli zmeny pozorované len zriedkavo.

K 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 nezistila súvislosť 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.

Na základe klinických skúseností získaných počas 5 rokov sa nepreukázalo, že by zvýšená pigmentácia dúhovky mala nejaké negatívne klinické následky. S podávaním UNILATu sa môže pokračovať aj v prípade pigmentácie dúhovky. Pacienti však musia byť pravidelne monitorovaní, a ak si to vyžaduje klinický stav, liečba UNILATom sa môže prerušiť.

Skúsenosti s používaním latanoprostu v prípade chronického glaukómu so zatvoreným uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudoafakických pacientov a u pacientov s pigmentovým glaukómom sú limitované. S používaním latanoprostu v prípade zápalového a neovaskulárneho glaukómu a zápalových očných ochorení nie sú žiadne 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 UNILAT s opatrnosťou, pokiaľ sa nezíska viac skúseností.

Skúsenosti s používaním latanoprostu v perioperačnom období pri chirurgickom zákroku na odstránenie katarakty sú obmedzené. UNILAT sa musí u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

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 je diabetická retinopatia a oklúzia retinálnej cievy). UNILAT sa musí používať s opatnosťou 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.

UNILAT sa má používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a používaniu sa má vyhnúť v prípadoch aktívnej keratitídy vyvolanej vírusom herpes simplex a u pacientov s anamnézou rekurentnej herpetickej keratitídy špecificky spojenej s analógmi prostaglandínu.

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

Skúsenosti u pacientov s astmou sú obmedzené, ale v postmarketingových štúdiách boli hlásené prípady zhoršenia astmy a/alebo dyspnoe. Preto musia byť astmatickí pacienti liečení s opatnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti (pozri 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 okolitých oblastí, pričom tieto zmeny zahŕňajú predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie, počtu očných rias alebo vlasov a nesprávny rast očných rias. Tieto zmeny sú reverzibilné po ukončení liečby.

UNILAT obsahuje benzalkónium-chlorid, ktorý sa bežne používa ako konzervačná látka v očných liekoch. Boli hlásené prípady, že benzalkónium-chlorid spôsobil bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceróznú keratopatiu, môže spôsobiť podráždenie oka a je známe, že spôsobuje zmenu farby mäkkých kontaktných šošoviek. Pozorné sledovanie je potrebné pri častom alebo dlhodobom používaní UNILATU u pacientov so suchými očami alebo pri stavoch s oslabenou rohovkou. Kontaktné šošovky môžu absorbovať benzalkónium-chlorid a preto pred podaním UNILATU si pacient musí kontaktné šošovky z oka vybrať a počkať aspoň 15 minút pred ich opätovným vložením (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje pre predčasne narodené deti (menej než 36 týždňov gestačného veku).

U detí od 0 do < 3 rokov veku s prevažne primárnym vrodeným glaukómom (Primary Congenital Glaucoma, PCG), zostáva chirurgický zákrok (napríklad trabekulotómia/goniotómia) liečbou prvej línie.

Bezpečnosť pri dlhodobom používaní u detí nebola doteraz stanovená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Konečné údaje o liekových interakciách nie sú k dispozícii.

Boli hlásené paradoxné zvýšenia vnútroočného tlaku po súbežnom očnom podaní dvoch analógov prostaglandínov. 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 lieku počas gravidity u ľudí nebola stanovená. Má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod a novorodenca. Preto sa UNILAT nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistilo, že by latanoprost mal nejaký vplyv na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tak ako pri iných očných liekoch, aplikácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné neostré videnie. Pokým tieto príznaky nepominú nesmie pacient viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Väčšina pozorovaných nežiaducich účinkov súvisela s očným systémom. V 5 ročnej otvorenej štúdiu bezpečnosti latanoprostu sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Ostatné očné vedľajšie účinky sú zvyčajne prechodné a vznikajú v závislosti od dĺžky podávania.

Zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky sú kategorizované podľa nasledujúcich frekvencií: 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 neznáme (nie je možné ich odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencie pre udalosti hlásené po uvedení lieku na trh nie sú známe.

Infekcie a nákazy:

Neznáme: herpetická keratitída

Poruchy nervového systému:

Neznáme: bolesť hlavy, závrat

Poruchy oka:

Veľmi časté: zvýšená pigmentácia dúhovky, slabá až mierna konjunktiválna hyperémia, podráždenie oka (pálenie, pocit piesku v očiach, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telieska v oku); zmeny očných rias a jemných chlpkov (predĺženie, zhrubnutie, stmavnutie, zvýšenie počtu rias) (prevažná väčšina hlásení bola u japonskej populácie).

Časté: prechodné bodkovité epitelové erózie, väčšinou bez symptómov; blefaritída; bolesť oka, fotofóbia.

Menej časté: edém viečka, suché oči, keratitída; rozmazané videnie, konjunktivitída.

Zriedkavé: iritída, uveitída (väčšina hlásení u pacientov so známou predispozíciou rizikových faktorov); makulárny edém; symptomatický korneálny edém a erózie; periorbitálny edém; zlým smerom rastúce očné riasy spôsobujúce podráždenie oka; dvojitý ciliárny rad pri otvorení Meibomových žliaz (distichíaza).

Veľmi zriedkavé: periorbitálne zmeny a zmeny mihalníc vedúce k prehĺbeniu sulcu horného viečka.

Neznáme: cysta dúhovky

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Veľmi zriedkavé: nestabilná angína pectoris

Neznáme: palpítácie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Zriedkavé: astma, zhoršenie astmy a dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Menej časté: nauzea, vracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Menej časté: kožná vyrážka

Zriedkavé: lokalizované kožné reakcie na očných viečkach; stmavnutie palpebrálnej kože očných viečok.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Neznáme: myalgia, artralgia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Veľmi zriedkavé: bolesť na hrudníku

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

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Informácie nie sú dostupné.

Pediatrická populácia

V dvoch krátkodobých klinických štúdiách (≤ 12 týždňov) so zaradenými 93 (25 a 68) pediatrickými pacientmi bol bezpečnostný profil podobný ako u dospelých a neidentifikovali sa žiadne nové nežiaduce účinky. Krátkodobé bezpečnostné profily v rozličných detských podskupinách boli tiež podobné (pozri časť 5.1). Nežiaduce udalosti pozorované častejšie u detí a dospievajúcich v porovnaní s dospelými sú nazofaryngitída a pyrexia.

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 latanoprostom.

V prípade náhodného prehltnutia UNILATu môžu byť užitočné nasledujúce informácie:

Jedna fľaška obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu. Viac ako 90 % sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózna infúzia dávky 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u zdravých dobrovoľníkov spôsobila 200-krát vyššiu hodnotu plazmatickej koncentrácie ako počas klinickej liečby a nevyvolala žiadne symptómy, ale dávka 5,5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 latanoprostu nevyvolal bronchokonstrikciu.

V prípade predávkovania UNILATOM má byť liečba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatiká a miotiká, prostaglandínové analógy

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 3-4 hodiny po podaní a maximálny účinok sa dosahuje po 8-12 hodinách. Zníženie tlaku pretrváva najmenej počas 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. 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 hematookulárnu bariéru.

Pri použití klinickej dávky u testovaných 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.

Chronická 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 pseudoafakických očí.

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

Pediatričná populácia:

Účinnosť latanoprostu u pediatričných pacientov ≤18 rokov sa dokázala v 12-týždňovej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií porovnávajúcej latanoprost s timololom u 107 pacientov s diagnózou očnej hypertenzie alebo detského glaukómu. Novorodenci museli dosiahnuť minimálne 36 týždňov gestačného veku. Pacienti dostávali latanoprost 0,005 % raz denne, alebo timolol 0,5 % (alebo

voliteľne 0,25 % pre deti mladšie ako 3 roky) dvakrát denne. Primárnym cieľom bolo priemerné zníženie vnútroočného tlaku (VOT) v 12. týždni od začiatku liečby. Priemerné zníženia VOT v skupine užívajúcej latanoprost a skupine užívajúcej timolol boli podobné. Vo všetkých sledovaných vekových podskupinách (od 0 do < 3 rokov, od 3 do < 12 rokov a od 12 do 18 rokov) bolo priemerné zníženie VOT v 12. týždni v latanoprostovej skupine podobné ako v timololovej. Avšak v klinickej pediatickej štúdiu sa účinnosť latanoprostu v podskupine od 0 do <3 rokov stanovila zo sledovania iba 13 pacientov a vo vekovej skupine 0 až < 1rok reprezentovanej 4 pacientmi sa nepreukázala významná účinnosť. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej než 36 týždňov gestačného veku) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Zníženie VOT bolo podobné v podskupine pacientov s primárnym kongenitálnym/detským glaukómom (PCG) pre latanoprostovú aj timololovú skupinu. V non-PCG podskupine (napr. juvenilný glaukóm s otvoreným uhlom, glaukóm u afakických očí) boli výsledky podobné ako v PCG podskupine.

Účinok na VOT sa prejavil po prvom týždni liečby (pozri tabuľku) a pretrvával počas 12 týždňov štúdie, ako u dospelých.

Tabuľka: Zníženie VOT (mmHg) v 12. týždni, rozdelené podľa druhu liečby a diagnózy na začiatku				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Priemer na začiatku (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Zmena v 12. týždni oproti začiatku † (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
hodnota <i>p</i> vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Priemer na začiatku (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Zmena v 12. týždni oproti začiatku † (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
hodnota <i>p</i> vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: štandardná chyba (standard error)

† Odhad upravený podľa analýzy modelu očakávanej hodnoty (ANCOVA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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.

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.

Biotransformácia

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 (od 0 do < 18 rokov) s očnou hypertenziou alebo glaukómom sa uskutočnila otvorená farmakokinetická štúdia plazmatických koncentrácií latanoprostovej kyseliny. Všetky vekové skupiny užívali latanoprost 0,005% jednu kvapku denne do každého oka počas minimálne dvoch týždňov. Systémová expozícia latanoprostovou kyselinou bola oproti dospelým približne 2-krát vyššia v skupine detí od 3 do < 12 rokov a 6-krát vyššia v skupine detí vo veku < 3 rokov v porovnaní s dospelými, avšak široký interval bezpečnosti pre systémové nežiaduce účinky sa zachoval (pozri časť 4.9). Priemerný čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie bol u všetkých vekových skupín 5 minút po podaní.

Priemerný polčas eliminácie z plazmy bol krátky (< 20 minút) a podobný pre pediatrických a dospelých pacientov a nemal za následok akumuláciu latanoprostovej kyseliny za podmienok rovnovážneho stavu v systémovej cirkulácii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očná aj systémová toxicita latanoprostu bola skúmaná u niekoľkých živočíšnych druhov. Vo všeobecnosti je latanoprost dobre tolerovaný a 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 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 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 myši a mikronukleálneho testu u myši. 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 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 myši a potkanov boli negatívne.

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samíc. V štúdiu 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 embryoleťalné 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
benzalkónium-chlorid, roztok
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát, E339a
hydrogenfosforečnan sodný, bezvodý, E339b
kyselina chlorovodíková na úpravu pH,
hydroxid sodný na úpravu pH,
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti: 2 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľašky: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred prvým otvorením: Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke. Fľašku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Liek nepoužívajte dlhšie ako 28 dní od prvého otvorenia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénová fľaška s kvapkadlom, polypropylénový uzáver so závitom a bezpečnostným prúžkom z polyetylénu, etiketa. Fľašky sa balia do papierových skladačiek spolu s písomnou informáciou pre používateľa lieku.

Jedna fľaška obsahuje 2,5 ml očných roztokových kvapiek, čo zodpovedá približne 80 kvapkám roztoku.

Veľkosť balenia: 1 x 2,5 ml
 3 x 2,5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UNIMED PHARMA spol. s r.o. Oriešková11, 821 05, BRATISLAVA, Slovenská republika
Tel.: +421 2 4333 3786
Fax: +421 2 4363 8743
e-mail: unimedpharma@unimedpharma.sk
www.unimedpharma.eu

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0542/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. septembra 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. decembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022