

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Latanoprost Polpharma 50 mikrogramov/ml
očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu.
Každá kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramov latanoprostu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každý ml očných roztokových kvapiek obsahuje 6,4 mg (0,2 mg na kvapku) fosforečnanov (ako hydrogenufosforečnan sodný a monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné kvapky)

Roztok je číra bezfarebná kvapalina.
pH je v rozmedzí 5,5 až 6,5.
Osmolalita je v rozmedzí 250 až 320 mOsmol/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 u dospelých (vrátane starších ľudí)

Odporúča sa 1 kvapka do postihnuteho oka (očí) jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa latanoprost podáva večer.

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

Ak sa zabudne dávka podať, nasledujúca dávka sa má podať v čase ďalšej dávky.

Tak ako v prípade iných očných kvapiek, pre zníženie možnej systémovej absorpcie sa odporúča stlačiť slzný váčok v mediálnom kútiku oka (oklúzia slzného bodu) počas 1 minúty. Má sa tak urobiť ihneď po instilácii každej kvapky.

Kontaktne šošovky sa majú pred použitím očných roztokových kvapiek vybrať a môžu byť opäť vložené po 15 minútach.

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

Pediatrická populácia

Latanoprost Polpharma očné roztokové kvapky sa môžu používať u pediatrických pacientov v tom istom 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

Podanie do oka.

Latanoprost Polpharma očné roztokové kvapky sú sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačné látky. Po odňatí vrchnáku sú Latanoprost Polpharma očné roztokové kvapky pripravené na použitie. Aby sa zabránilo kontaminácii hrotu kvapkadla a roztoku, je potrebné dávať pozor, aby ste sa hrotom kvapkadla nedotkli očných viečok, okolitých oblastí alebo iných povrchov.

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

Latanoprost 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 ku trvalej heterochromii.

Tieto zmeny farby oka sa pozorovali prevažne u pacientov, ktorí mali zmiešanú farbu dúhoviek ako je modro-hnedá, šedo-hnedá, žltá-hnedá alebo zeleno-hnedá.

V štúdiách s latanoprostom dochádzalo k zmene zvyčajne počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roka a po štvrtom roku liečby sa nepozorovali. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa znižuje s časom a je stabilná po dobu piatich rokov. Miera hyperpigmentácie po piatich rokoch sa nehodnotila. V otvorenej 5-ročnej štúdii bezpečnosti s latanoprostom sa u 33 % pacientov rozvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.8). Táto zmena dúhovky bola vo väčšine prípadov mierna a často nebola klinicky pozorovaná. Incidencia u pacientov so zmiešaným sfarbením dúhoviek sa pohybovala od 7 do 85 %, u pacientov so žltá-hnedými dúhovkami bola incidencia vyššia.

U pacientov s homogénne modrými očami neboli pozorované zmeny a u pacientov s homogénne sivými, zelenými alebo hnedými očami, boli zmeny pozorované len zriedkavo.

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 hnejkej 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 obmedzené. S používaním latanoprostu v prípade zápalového a neovaskulárneho glaukómu, zápalových očných ochorení 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 s opatnosťou, 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 opatnosťou.

Latanoprost sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a používaniu latanoprostu je potrebné sa vyhnúť v prípadoch aktívnej herpes simplex keratitídy a u pacientov s anamnézou rekurentnej herpetickej keratitídy špecificky spojenej s prostaglandínovými analógmi.

Vyskytli sa hlásenia o makulárnom edéme (pozri časť 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 venózne oklúzia sietnice). Opatnosť sa odporúča pri použití latanoprostu 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 opatnosťou.

U pacientov s astmou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti, avšak po uvedení lieku na trh boli zaznamenané prípady zhoršenia astmy a/alebo dyspnoe. Preto majú byť astmatickí pacienti liečení s opatnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti, pozri tiež časť 4.8.

Pozorovali sa zmeny sfarbenia periorbitálnej pokožky, väčšina hlásení bola u japonských pacientov. Súčasnú 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 u liečeného oka a v okolitých miestach, tieto zmeny zahrňujú predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie, počtu očných rias alebo chlípok a nesprávny rast očných rias. Zmeny očných rias sú reverzibilné po ukončení liečby.

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/gonio-tómia) 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. Liek má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod alebo novorodenca. Preto sa latanoprost nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

V štúdiách u zvierat 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

Tak ako pri iných očných liekoch, instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné rozmazané videnie. Pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, pokiaľ rozmazané videnie neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

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

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zaradené podľa frekvencie nasledovne: 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 ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

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)
Infekcie a nákazy				Herpetická keratitída*§	
Poruchy nervového systému			Bolesť hlavy*; závrat*		
Poruchy oka	Hyperpigmentácia dúhovky; mierna až stredne závažná hyperémia spojoviek; podráždenie oka (pálenie, pocit piesku v očiach, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa v oku); zmeny očných rias a jemných chlpkov (predĺženie, zhrubnutie, pigmentácia a zvýšenie počtu)	Škrvnitá keratitída, prevažne bez symptómov; blefaritída; bolesť oka; fotofóbia; konjunktivitída *	Edém očného viečka; suché oko; keratitída*; rozmazané videnie; makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému*; uveitída*	Iritída*; edém rohovky*; erózia rohovky; periorbitálny edém; trichiáza*; distichíaza; cysta dúhovky*§; lokalizovaná kožná reakcia na očných viečkach; stmavnutie palpebrálnej kože na očných viečkach; pseudopemfigoid očnej spojovky*§	Periorbitálne zmeny a zmeny na viečku vedúce k prehlbovaniu viečkovej ryhy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Angina pectoris; palpitácie*		Nestabilná angína*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma*; dyspnoe*	Zhoršenie astmy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nauzea, vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka	Pruritus	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Myalgia*; artralgia*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Bolesť na hrudníku		

*nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh
§nežiaduce účinky s odhadovanou frekvenciou podľa „Pravidla 3“

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

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nie sú poskytnuté žiadne informácie.

d. 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 pediatrických 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

Symptómy:

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

V prípade náhodného prehltnutia latanoprostu môžu byť užitočné nasledujúce informácie: Jedna fľaštička 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 vykazovala priemerné plazmatické koncentrácie 200-krát vyššie 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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.

Liečba:

V prípade predávkovania latanoprostom má byť liečba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatika a miotiká
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 počas najmenej 24 hodín. Štúdie u zvierat a ľudí dokazujú, že hlavným mechanizmom účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku, hoci u ľudí boli hlásené údaje o miernom zvýšení kapacity odtoku (zníženie odtokovej rezistencie).

Farmakodynamické účinky

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-adrenergnými antagonistami (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).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšky dokázali, že latanoprost nemá významný účinok na produkciu komorového moku. Latanoprost nemá žiadny vplyv na hematookulárnu 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 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 (≤18 rokov) sa dokázala v 12-týždňovej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii porovnávajúcej latanoprost s timololom u 107 pacientov s diagnózou očnej hypertenzie alebo detského glaukómu. Novorodenci museli dosiahnuť minimálne 36 týždňov gestačného veku. Pacienti dostávali buď latanoprost 0,005 % raz denne, alebo timolol 0,5 % (alebo voliteľne 0,25 % pre deti mladšie ako 3 roky) dvakrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo priemerné zníženie vnútroočného tlaku (VOT) v 12. týždni štúdie. Priemerné zníženia VOT v skupine užívajúcej latanoprost a skupine užívajúcej timolol boli podobné. Vo všetkých sledovaných vekových skupinách (od 0 do < 3 rokov, od 3 do < 12 rokov a od 12 do 18 rokov) bolo priemerné zníženie VOT v 12. týždni v skupine s latanoprostom podobné ako v skupine s timololom. Avšak v klinickej pediatrickej štúdii sa účinnosť latanoprostu vo vekovej skupine od 0 do <3 rokov stanovila zo sledovania iba 13 pacientov a vo vekovej skupine 0 až < 1 rok reprezentovanej 4 pacientmi sa nepreukázala významná účinnosť. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej než 36 týždňov gestačného veku) nie sú dostupné údaje.

Zníženie VOT v podskupine pacientov s primárnym kongenitálnym/dojčenským glaukómom (PCG) bolo podobné pre skupinu s latanoprostom aj skupinu s timololom. 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 ako u dospelých počas 12 - týždňového obdobia sledovania.

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

ŠCh: Štandardná chyba

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulová 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.

Biotransformácia

Kyselina latanoprostu sa prakticky v očiach nemetabolizuje. Ukázalo sa, že hlavné miesto metabolizmu je pečeň. Plazmatický polčas u ľudí je 17 minút.

Eliminácia

Hlavné metabolity, 1,2-dínor- 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 a 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 <3 rokov v porovnaní s dospelými, avšak široký interval bezpečnosti pre systémové nežiaduce účinky sa zachoval (pozri časť 4.9). Priemerný čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií 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 mikronukleárneho testu u myši. Chromozomálne aberácie boli pozorované v humánnych lymfocytoch *in vitro*. Podobné účinky boli pozorované 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 myši a potkanov boli negatívne.

V štúdiách u zvierat sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samičiek. 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 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydrogenfosforečnan sodný
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
polysorbát 80
edetan disodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková, zriedená (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

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaštičky:

2,5 ml: 30 dní

7,5 ml: 90 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie pozostáva z HDPE fľaštičky uzavretej viacdávkovým pumpičkovým aplikátorom (PP, HDPE, LDPE) a HDPE uzáverom a PP oporou na prst.

Latanoprost Polpharma očné roztokové kvapky sú dostupné v nasledovných veľkostiach balenia:

1 fľaštička x 2,5 ml

1 fľaštička x 7,5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. 19 Pelplińska, 83-200 Starogard Gdański, Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0155/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Október 2023