

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Latanoprost Teva 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50 mikrogramů latanoprostu v 1 ml očních kapek.

1 kapka obsahuje přibližně 1,5 mikrogramu latanoprostu.

Pomocné látky se známým účinkem:

benzalkonium-chlorid 0,2 mg/ml

fosfáty 6,43 mg/ml

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 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a okulární hypertenzí.

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 přípravek Latanoprost Teva podáván ve večerních hodinách.

Frekvence podávání přípravku Latanoprost Teva nemá překročit podávání jednou denně, protože bylo prokázáno, že častější aplikace má za následek menší účinnost na snížení nitroočního tlaku.

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

Způsob podání

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

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

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

Pediatrická populace:

Přípravek Latanoprost Teva je možné používat u dětí se stejným dávkováním jako u dospělých. Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk je nižší než 36. týdnů). Údaje o věkové skupině pacientů mladších než 1 rok jsou velmi omezené (viz bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

V dlouhodobé observační pediatrické studii, která hodnotila změny hyperpigmentace oka u pediatrických pacientů s glaukomem, byly ztmavnutí barvy duhovky a lokalizovaná pigmentace duhovky pozorovány v nepatrně větší míře u skupiny pacientů exponovaných latanoprostu v porovnání s neexponovanou skupinou (viz bod 5.1).

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 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 latanoprostu nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani pigmentových shluků na 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 klinický důsledek zvýšené pigmentace duhovky a léčba latanoprostem může pokračovat, i když vznikne pigmentace duhovky. Přesto pacienti musí být pravidelně kontrolováni a léčba latanoprostem může být přerušena, jestliže k tomu klinická situace 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. Latanoprost neovlivňuje zornici nebo jen nepatrně, s jeho podáváním u akutního záchvatu glaukomu s uzavřeným úhlem však rovněž nejsou žádné zkušenosti. U těchto stavů se proto doporučuje používat latanoprost s opatrností do té 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 latanoprostu .

Latanoprost je nutné používat s opatrností u pacientů s prodělanou herpetickou keratitidou a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analogů prostaglandinu.

Při používání latanoprostu byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdrmem čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů s rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém (jako je diabetická retinopatie a retinální žilní okluze). Latanoprost se má podávat s opatrností pacientům s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdrmem čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém.

U pacientů se známými predisponujícími rizikovými faktory pro iritidu/uveitidu se doporučuje při podávání latanoprostu 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 latanoprost s obezřetností, viz též bod 4.8.

Bylo pozorováno zbarvení pokožky v okolí očníce, převážná většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost říká, že zbarvení pokožky v okolí očnic není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby latanoprestem .

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.

Benzalkonium-chlorid

Tento léčivý přípravek obsahuje jako pomocnou látku benzalkonium-chlorid, který je běžně užíván jako konzervační látka v očních přípravcích.

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid způsobuje podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Tento léčivý přípravek 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.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku mají být vyjmuty a nasazeny zpět až po 15 minutách (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

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

U dětí ve věku 0-3 roky, které především trpí primárně vrozeným glaukomem (PCG), je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

Po souběžném očním 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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Latanoprost Teva proto nemají užívat kojící ženy nebo má být kojení přerušeno.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl prokázán vliv latanoprostu na fertilitu u mužů nebo žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako aplikace ostatních očních přípravků, může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Pacienti by neměli řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto účinky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Infekce a infestace:</i>	
Vzácné:	Herpetická keratitida
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Méně časté:	Bolest hlavy*, závratě*
<i>Poruchy oka:</i>	
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, nárůst jejich počtu)
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*, distichiaza, cysta duhovky*§, lokalizované kožní reakce na víčkách, ztmavnutí kůže víček, pseudopemfigoid oční spojivky*§
Velmi vzácné:	Změny periorbitální oblasti a víčka způsobující prohloubení záhybu očního víčka
<i>Srdeční poruchy:</i>	
Méně časté:	Angina pectoris, palpitace*
Velmi vzácné:	Nestabilní angina pectoris
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	
Méně časté:	Astma*, dyspnoe*
Vzácné:	Exacerbace astmatu
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Méně časté:	Nauzea, zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Méně časté:	Vyrážka
Vzácné:	Svědění
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Méně časté:	Myalgie*, artralgie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Méně časté:	Bolest na hrudi*

* Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení přípravku na trh
 § Nežádoucí účinek očekávaný dle „Pravidla tří“

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neposkytnuty žádné informace

Pediatrická populace

Ve dvou krátkodobých klinických studiích (≤12 týdnů), zahrnujících 93 (25 a 68) pediatrických pacientů byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých a žádné nové nežádoucí účinky nebyly identifikovány. Krátkodobý bezpečnostní profil u různých pediatrických věkových podskupin byl také podobný (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované častěji u pediatrické populace v porovnání s dospělými jsou: nazofaryngitida a pyrexie.

V dlouhodobé observační pediatrické studii zahrnující 115 pacientů byl bezpečnostní profil konzistentní s bezpečnostním profilem, který byl hlášen v předchozích pediatrických studiích, a nebyly identifikovány žádné nové nežádoucí účinky (viz bod 5.1).

Fosfáty

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

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

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

Pokud by došlo k náhodnému požití latanoprostu ústy, 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 u zdravých dobrovolníků nevyvolala 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 latanoprostu .

V případě předávkování latanoprostem je léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, analoga prostaglandinů
ATC kód: S01EE01

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F_{2α}, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody z oka. Snižování nitroočního tlaku u člověka nastupuje zhruba tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snižování tlaku přetrvává minimálně 24 hodin.

Studie provedené na zvířatech i u člověka svědčí o tom, že hlavní mechanismus účinku látky je založen na zvýšení odtoku komorové vody uveosklerální cestou, ačkoliv u člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Stěžejní studie prokázaly, že latanoprost je účinný jako monoterapie. 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 (o trvání 1 - 2 týdny) studie naznačují, že účinek latanoprostu je aditivní v kombinaci s adrenergními agonisty (dipivefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) a alespoň částečně 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 latanoprost nevykazoval žádné účinky na intraokulární krevní oběh nebo byly tyto účinky pouze zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až středně těžké konjunktivální a episklerální hyperémie.

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

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

V klinických dávkách neměl latanoprost žádné významné farmakologické účinky na kardiovaskulární ani na respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrických pacientů ≤18 věku byla prokázána ve 12týdenní dvojitě zaslepené klinické studii s latanoprostem porovnávaném s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a dětským glaukomem. Novorozenci zařazení do studie museli být starší než gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostali buď latanoprost 50 µg/ml jednou denně, nebo timolol 0,5% (nebo alternativně 0,25% u subjektů mladších 3 let) dvakrát denně. Primárním endpointem účinnosti bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) ve 12. týdnu studie oproti výchozím hodnotám. Průměrné snížení nitroočního tlaku ve skupině s latanoprostem a timololem bylo podobné. Průměrné snížení nitroočního tlaku ve skupině s latanoprostem a timololem bylo ve 12. týdnu podobné u všech studovaných věkových skupin (0 až <3 roky, 3 až <12 let a 12 až 18 let). Nicméně data o účinnosti pro latanoprost ve věkové skupině 0 až <3 roky jsou založena pouze na 13 pacientech a žádná odpovídající účinnost nebyla prokázána u 4 pacientů zastoupených ve věkové skupině 0 až 1 rok v klinické pediatrické studii. Nejsou k dispozici žádné údaje o předčasně narozených dětech (do 36. týdne gestačního věku).

Redukce zvýšeného nitroočního tlaku mezi subjekty s primárním kongenitálním/dětským glaukomem (PCG) byla podobná ve skupině s latanoprostem a ve skupině s timololem. U podskupin s jiným typem glaukomu (např. juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) byly výsledky podobné jako u podskupiny s PCG.

Účinek na zvýšený nitrooční tlak byl pozorován po prvním týdnu léčby (viz tabulka) a byl udržován po celou dobu 12týdenní studie, stejně jako u dospělých.

Tabulka: Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (mmHg) ve 12. týdnu podle léčivé látky a základní diagnózy				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Základní průměrná hodnota (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Změna ve 12. týdnu oproti základní průměrné hodnotě* (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -hodnota vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Základní průměrná hodnota (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Změna ve 12. týdnu oproti základní průměrné hodnotě* (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -hodnota vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: střední chyba odhadu (standard error).

* přizpůsobený model analýzy kovariance ANCOVA (Adjusted estimate based on an analysis of covariance (ANCOVA) model).

Dvě neintervenční dlouhodobé peregistrační studie bezpečnosti (PASS) byly navrženy tak, aby popsaly míru incidence změn hyperpigmentace oka po celkovou dobu 10 let následného sledování, přičemž kombinovaly údaje shromážděné během 3letého období studie a 7letého prodlouženého následného sledování u pediatrických pacientů s glaukomem nebo zvýšeným IOP. Celkem 115 pacientů bylo převedeno z parentní studie a bylo součástí souboru s plnou analýzou dat (FAS). Pacienti splňující kritéria studie (< 18 let) byli zařazeni do 3 skupin: 76 pacientů ve skupině léčené latanoprostem (kontinuální léčba latanoprostem po dobu ≥ 1 měsíc); 1 pacient ve skupině léčené analogy prostaglandinů (PGA) jinými než latanoprost (kontinuální léčba jinými PGA než latanoprost po dobu ≥ 1 měsíc) a 38 pacientů ve skupině neexponované PGA (bez kontinuální léčby PGA po dobu ≥ 1 měsíc). Výsledek studie naznačoval, že změny hyperpigmentace oka byly pozorovány pouze v malé skupině pacientů v obou léčebných skupinách, přičemž vyšší míra výskytu byla u skupiny exponované latanoprostu než u skupiny neexponované PGA. Míry výskytu hyperpigmentace řas byly 4,5 % u skupiny exponované latanoprostu vs. 0 % u skupiny neexponované PGA a míry výskytu hyperpigmentace duhovky byly 6,0 % u skupiny exponované latanoprostu vs. 3,0 % u skupiny neexponované PGA. Míry incidence (na 100 pacientoroků) změn hyperpigmentace oka byly nízké a srovnatelné v obou léčebných skupinách: prodloužení řas 2,53 vs. 3,35; hyperpigmentace duhovky 0,92 vs. 0,42 a hyperpigmentace řas: 0,69 vs. 0.

U žádných závažných nežádoucích účinků nebyla předpokládána souvislost se studijní léčbou. Většina nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou patřila do třídy orgánových systémů - poruchy oka, které byly převážně mírné a byly častěji hlášeny ve skupině exponované latanoprostu než ve skupině neexponované PGA. V porovnání se stávajícím bezpečnostním profilem nebyly identifikovány žádné klinicky významné problémy s bezpečností nebo nové problémy s bezpečností/odlišné frekvence nežádoucích účinků. Celkově je míra cílových ukazatelů bezpečnosti pozorovaná v této studii srovnatelná s mírami AE hlášenými v předchozích pediatrických studiích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulová hmotnost 432,58) je isopropylesterové prolečivo, který sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostu.

Toto prolečivo se dobře resorbuje rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do komorové vody, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou.

Studie u člověka svědčí pro to, že vrcholových koncentrací v komorové vodě je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách. Pouze nepatrné množství léku se dostává do oblasti zadního segmentu.

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostu. Látka se metabolizuje především v játrech. Plazmatický poločas u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinorové a 1,2,3,4-tetranorové metabolity, nebyla ve studiích na zvířeti zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Pediatrická populace

U 22 dospělých a 25 pediatrických pacientů (od narození do 18 let věku) s oční hypertenzí a glaukomem byla provedena otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostu. Všechny věkové skupiny byly léčeny latanoprostem v dávce 50 $\mu\text{g/ml}$, 1 kapka 1x denně do každého oka po dobu nejméně 2 týdnů. Systémová expozice kyseliny latanoprostu byla přibližně 2x vyšší u věkové skupiny 3 až < 12 let a 6x vyšší u věkové skupiny < 3 roky v porovnání s dospělými; bylo ale dodrženo široké rozmezí bezpečnosti pro celkové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Střední čas pro dosažení vrcholných plazmatických koncentrací byl 5 minut po podání dávky u všech věkových skupin. Medián plazmatického eliminačního poločasu byl krátký (< 20 minut), obdobný u dětí i dospělých, a neměl za následek akumulaci kyseliny latanoprostu v systémovém oběhu v rovnovážném stavu.

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

systemové toxicity je přinejmenším 1000x vyšší než je klinická dávka aplikovaná lokálně do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100kx 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 mikrogram/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 nebyl tento účinek pozorován.

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

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 zvířeti 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 mikrogramů/kg/den). Latanoprost měl však embryoletální účinky u králíků v dávkách 5 mikrogramů/kg/den a více.

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 váhou plodů.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že při smíchání přípravku Latanoprost Teva 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 °C - 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 spotřebován úplně.

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 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

64/501/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 6. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2026