

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Latanoprost Genetic 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 50 mikrogramů latanoprostu.

Jednodávkové balení s 0,2 ml roztoku očních kapek obsahuje 10 mikrogramů latanoprostu.

Jedna kapka obsahuje přibližně 1,5 mikrogramů latanoprostu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 7,0 mg kyseliny borité, což odpovídá 0,21 mg kyseliny borité v jedné kapce.

Jeden ml obsahuje 0,02 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý roztok

Osmolalita: 250–308 mosmol/kg

pH roztoku: 5,5–6,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pediatrických pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem a s pediatrickým glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování pro dospělé (včetně starších pacientů)

Doporučená léčba je jedna kapka do postiženého oka (postižených očí) jednou denně. Optimálního účinku je dosaženo, pokud se Latanoprost Genetic podává večer.

Dávkování přípravku Latanoprost Genetic nemá překročit jednu dávku denně, protože bylo prokázáno, že častější podávání snižuje účinek na snížení nitroočního tlaku.

Pokud vynecháte jednu dávku, pokračujte v léčbě další dávkou jako obvykle.

Oční kapky Latanoprost Genetic mohou být používány u pediatrických pacientů ve stejném dávkovacím režimu jako u dospělých. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předčasně narozených dětí (s gestačním věkem kratším než 36 týdnů). Údaje pro věkovou skupinu do 1 roku (4 pacienti) jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oční podání.

Stejně jako u všech očních kapek se ke snížení možné systémové absorpce doporučuje po dobu jedné minuty stlačovat slzný vak v oblasti vnitřního koutku oka (okluze slzných bodů). Tento postup má být proveden bezprostředně po instilaci každé kapky.

Kontaktní čočky je třeba před aplikací očních kapek vyjmout; znovu je lze nasadit po 15 minutách.

Používá-li se více než jeden lokálně podávaný oční léčivý přípravek, musí být jednotlivé přípravky aplikovány v odstupu nejméně 5 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Změny pigmentace duhovky

Latanoprost může postupně měnit barvu léčeného oka tím, že zvyšuje množství hnědého pigmentu v duhovce. Před zahájením léčby mají být pacienti informováni o možnosti trvalé změny barvy oka. Jednostranná léčba může mít za následek trvalou heterochromii.

Tato změna barvy oka byla pozorována převážně u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modro-hnědou, šedo-hnědou, žluto-hnědou a zeleno-hnědou. Ve studiích s latanoprostem se tato změna obvykle objevila během prvních 8 měsíců léčby, vzácně během druhého nebo třetího roku a po čtvrtém roce léčby nebyla pozorována. Rychlost progresse pigmentace duhovky se s časem snižuje a po pěti letech zůstává stabilní. Účinek zvýšené pigmentace po více než pěti letech nebyl hodnocen. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se pigmentace duhovky rozvinula 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 od 7 % do 85 %, přičemž nejvyšší incidence byla zaznamenána u žluto-hnědé duhovky. U pacientů s homogenně modrou duhovkou nebyla pozorována žádná změna a u pacientů s homogenně šedýma, zelenýma nebo hnědýma očima byla změna pozorována pouze vzácně.

V dlouhodobé observační pediatrické studii hodnotící hyperpigmentační změny oka u pacientů s pediatrickým glaukomem bylo ztmavnutí barvy duhovky a lokalizovaná pigmentace duhovky pozorováno v o něco větší míře u pacientů exponovaných latanoprostu ve srovnání se skupinou bez expozice (viz bod 5.1).

Změna barvy duhovky je způsobena zvýšeným obsahem melaninu ve stromálních melanocytech duhovky, nikoli zvýšením počtu melanocytů. Typicky se hnědá pigmentace kolem zornice v postižených očích šíří koncentricky směrem k periférii, avšak více nahnědlá může být celá duhovka nebo její části. Po ukončení léčby nebylo pozorováno žádné další zvýšení množství hnědého pigmentu v duhovce. V klinických hodnoceních dosud nebyla tato změna spojena s žádnými symptomy ani patologickými změnami.

Ani névy, ani pihy na duhovce nebyly léčbou ovlivněny. V klinických hodnoceních nebyla pozorována akumulace pigmentu v trabekulární trávčtině ani jinde v přední komoře oka. Na základě

pětiletých klinických zkušeností nebylo prokázáno, že by zvýšená pigmentace duhovky měla jakékoli negativní klinické následky, a pokud se pigmentace duhovky objeví, lze v léčbě latanoprostem pokračovat. Pacienti však mají být pravidelně sledováni a pokud to klinický stav vyžaduje, může být léčba latanoprostem ukončena.

Glaukom

Zkušenosti s použitím latanoprostu u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a pigmentového glaukomu jsou omezené. S použitím latanoprostu u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu nebo u zánětlivých onemocnění oka nejsou žádné zkušenosti. Latanoprost nemá žádný nebo má jen malý účinek na zornici, avšak nejsou žádné zkušenosti s jeho použitím při akutních záchvatech glaukomu s uzavřeným úhlem. Proto se doporučuje používat latanoprost u těchto stavů s opatrností, dokud nebude k dispozici více zkušeností.

K dispozici jsou omezené údaje ze studií o použití latanoprostu v perioperačním období operace katarakty. U těchto pacientů je třeba přípravek Latanoprost Genetic používat s opatrností.

Herpetická keratitida

Latanoprost má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou herpetické keratitidy a je třeba se mu vyhnout v případech aktivní keratitidy vyvolané *herpes simplex virem* a u pacientů s anamnézou rekurentní herpetické keratitidy specificky spojené s analogy prostaglandinů.

Makulární edém

Byly hlášeny případy makulárního edému (viz bod 4.8), zejména u pacientů s afakií, u pacientů s pseudoafakií s rupturou zadního pouzdra čočky nebo s čočkou v přední komoře a u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém (jako je diabetická retinopatie a okluze retinální žíly). Latanoprost má být používán s opatrností u pacientů s afakií, u pacientů s pseudoafakií s rupturou zadního pouzdra čočky nebo s čočkou v přední komoře a u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém.

U pacientů se známými predisponujícími rizikovými faktory pro iritidu/uveitidu lze přípravek Latanoprost Genetic používat s opatrností, viz také bod 4.8.

Zkušenosti u pacientů s bronchiálním astmatem jsou omezené, avšak po uvedení latanoprostu na trh byly hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dyspnoe. Pacienti s astmatem proto mají být léčeni s opatrností, dokud nebude k dispozici dostatek zkušeností, viz také bod 4.8.

Účinek latanoprostu nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater.

Účinky na oční víčka a řasy

Bylo pozorováno zbarvení kůže v periorbitální oblasti, přičemž většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenosti ukazují, že zbarvení kůže v periorbitální oblasti není trvalé a v některých případech ustoupilo i při pokračující léčbě latanoprostem.

Latanoprost může postupně měnit řasy a jemné chloupky léčeného oka a jeho okolí; tyto změny zahrnují prodloužení, zesílení, pigmentaci, zvýšení počtu řas nebo chloupků a nesprávný směr růstu řas. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje kyselinu boritou a polysorbáty.

Jeden ml obsahuje 7,0 mg kyseliny borité, což odpovídá 0,21 mg kyseliny borité v jedné kapce.

Polysorbáty mohou vyvolat alergické reakce.

Pediatrická populace

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pro věkovou skupinu do 1 roku (4 pacienti) jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici žádné údaje co se týče předčasně narozených dětí (s gestačním věkem kratším než 36 týdnů).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o lékových interakcích nejsou k dispozici.

Byly hlášeny paradoxní vzestupy nitroočního tlaku po souběžném očním podání dvou analog prostaglandinů. Použití dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinů nebo derivátů prostaglandinů se proto nedoporučuje.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání latanoprostu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při systémově toxických dávkách (viz bod 5.3).
Z preventivních důvodů je vhodné se vyhnout používání přípravku Latanoprost Genetic během těhotenství

Kojení

Není známo, zda se latanoprost nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.
Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit léčbu přípravkem Latanoprost Genetic, přičemž je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl u latanoprostu zjištěn žádný vliv na mužskou ani ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Latanoprost Genetic má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
Podobně jako u jiných očních přípravků může aplikace očních kapek způsobit přechodné rozmazané vidění. Dokud tento stav neodezní, pacienti by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků se týká oka. Oční nežádoucí účinky jiné než pigmentace duhovky jsou obvykle přechodné a objevují se při podání dávky.

Přípravek Latanoprost Genetic může během prvních dvou až tří dnů léčby způsobit mírné podráždění oka. Mírná konjunktivální hyperemie se při dlouhodobé léčbě vyskytla přibližně u 10 % pacientů a středně závažná hyperemie přibližně u 1 % pacientů.

Případy makulárního edému byly hlášeny zejména u pacientů s afakií, u pacientů s pseudoafakií s rupturou zadního pouzdra čočky nebo s čočkou v přední komoře a u pacientů se známými rizikovými faktory cystoidního makulárního edému, viz také bod 4.4.

Oční přípravky s latanoprostem způsobily změny barvy duhovky (zvýšení množství hnědého pigmentu v duhovce), převážně u osob se smíšenou barvou duhovky. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se pigmentace duhovky rozvinula u 33 % pacientů, viz také bod 4.4.

Ojedinele byly hlášeny případy iritidy/uveitidy. Většina pacientů v těchto případech měla současně přítomné predispoziční faktory pro vznik iritidy/uveitidy.

Byly hlášeny bronchiální astma, exacerbace bronchiálního astmatu, akutní astmatické záchvaty a dyspnoe. Zkušenosti u pacientů s astmatem jsou omezené, latanoprost však v malých studiích neprokázal vliv ani na plicní funkce u pacientů se středně těžkým astmatem léčených steroidy, ani na plicní funkce, reaktivitu dýchacích cest a citlivost na beta2-agonisty u pacientů s astmatem neléčených steroidy.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Konvence frekvence výskytu</i>	
Infekce a infestace	<i>Vzácné</i>	Herpetická keratitida*§
Poruchy nervového systému	<i>Méně časté</i>	Bolest hlavy*, závratě*
Poruchy oka	<i>Velmi časté</i>	Hyperpigmentace duhovky; mírná až středně závažná konjunktivální hyperemie, podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělíska); změny řas a jemných chloupků na očním víčku (prodloužení, zesílení, pigmentace a zvýšení počtu řas)
	<i>Časté</i>	Keratitis punctata, většinou bez příznaků; blefaritida; bolest oka; fotofobie; konjunktivitida*
	<i>Méně časté</i>	Edém očního víčka; suché oko; keratitida*; rozmazané vidění; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému*; uveitida*
	<i>Vzácné</i>	Iritida*; edém rohovky*; eroze rohovky; periorbitální edém; trichiáza*; distichiáza; cysta duhovky*§; lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách; ztmavnutí kůže očních víček; pseudopemfigoid oční spojivky*§
	<i>Velmi vzácné</i>	Periorbitální změny a změny očních víček vedoucí k prohloubení záhybu očního víčka
Srdeční poruchy	<i>Méně časté</i>	Angina pectoris; palpitace*
	<i>Velmi vzácné</i>	Nestabilní angina pectoris
	<i>Méně časté</i>	Bronchiální astma*; dyspnoe*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Vzácné</i>	Exacerbace bronchiálního astmatu
Gastrointestinální poruchy	<i>Méně časté</i>	Nauzea*; zvracení*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Méně časté</i>	Vyrážka
	<i>Vzácné</i>	Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Méně časté</i>	Myalgie*; artralgie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Méně časté</i>	Bolest na hrudi*

*Nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení přípravku na trh

§ Frekvence nežádoucího účinku odhadnuta pomocí „pravidla 3“

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejsou k dispozici žádné informace.

d. Pediatrická populace

Ve dvou krátkodobých klinických hodnoceních (≤ 12 týdnů), do nichž bylo zařazeno 93 pediatrických pacientů (25 a 68), byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých a nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Krátkodobé bezpečnostní profily v jednotlivých podskupinách pediatrické populace byly rovněž podobné (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované častěji v pediatrické populaci ve srovnání s dospělými jsou: nazofaryngitida a pyrexie.

V dlouhodobé observační pediatrické studii zahrnující 115 pacientů byl bezpečnostní profil v souladu s profilem hlášeným v předchozích pediatrických studiích a nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky (viz bod 5.1).

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 prostřednictvím

webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Kromě podráždění očí a hyperemie spojivky nejsou při předávkování latanoprostem známy žádné jiné oční nežádoucí účinky.

V případě požití latanoprostu nedopatřením mohou být užitečné následující informace:

Více než 90 % látky je metabolizováno při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze v dávce 3 mikrogramů/kg zdravým dobrovolníkům vedla k průměrným plazmatickým koncentracím 200krát vyšším než při klinickém použití a nevyvolala žádné příznaky, avšak dávka 5,5–10 mikrogramů/kg způsobila nauzeu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. U opic byl latanoprost

podáván intravenózní infuzí v dávkách až 500 mikrogramů/kg bez významných účinků na kardiovaskulární systém.

Intravenózní podání latanoprostu u opic bylo spojeno s přechodnou bronchokonstrikcí. U pacientů se středně závažným bronchiálním astmatem však latanoprost po lokální aplikaci do oka v dávce sedminásobně převyšující klinickou dávku latanoprostu bronchokonstrikci nevyvolal.

Dojde-li k předávkování latanoprostem, léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$, je selektivní agonista prostanoidního FP receptoru, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové tekutiny. Snížení nitroočního tlaku u člověka začíná přibližně tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo za osm až dvanáct hodin. Snížení tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Studie na zvířatech a u člověka ukazují, že hlavním mechanismem účinku je zvýšení odtoku uveosklerální cestou, ačkoli u člověka bylo popsáno také určité usnadnění odtoku (snížení odtokové rezistence).

Farmakodynamické účinky

Pivovní studie prokázaly, že latanoprost je účinný v monoterapii. Kromě toho byla provedena klinická hodnocení zkoumající použití v kombinaci. Tato hodnocení zahrnují studie, které ukazují, že latanoprost je účinný v kombinaci s beta-adrenergními antagonisty (timolol). Krátkodobé studie (1 nebo 2 týdny) naznačují, že účinek latanoprostu je aditivní při kombinaci s adrenergními agonisty (dipivefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) a alespoň částečně aditivní s cholinergními agonisty (pilocarpin).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická hodnocení ukázala, že latanoprost nemá významný vliv na tvorbu komorové vody. Nebylo zjištěno, že by latanoprost měl jakýkoli vliv na hematookulární bariéru.

Latanoprost nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na nitrooční krevní oběh při použití v klinické dávce, jak bylo prokázáno ve studiích na opicích. Při lokální léčbě se však může objevit mírná až středně závažná konjunktivální nebo episklerální hyperemie.

Chronická léčba latanoprostem u očí opic po extrakapsulární extrakci čočky neovlivnila retinální cévy, jak bylo zjištěno fluorescenční angiografií.

Krátkodobá léčba latanoprostem nevedla u očí s pseudofakií u člověka k úniku fluoresceinu v zadním segmentu oka.

Nebylo zjištěno, že by latanoprost měl v klinických dávkách jakékoli významné farmakologické účinky na kardiovaskulární nebo respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u pediatrických pacientů ve věku ≤ 18 let byla prokázána ve 12týdenní, dvojité maskované klinické studii, ve které byl latanoprost porovnáván s timololem u 107 pacientů

s diagnózou oční hypertenze a pediatrického glaukomu. U novorozenců byl požadován gestační věk alespoň 36 týdnů. Pacienti dostávali buď latanoprost o koncentraci 50 mikrogramů/ml jednou denně, nebo timolol 0,5 % dvakrát denně (případně 0,25 % u subjektů mladších 3 let). Primárním parametrem účinnosti bylo průměrné snížení nitroočního tlaku (IOP) oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu studie. Průměrné snížení IOP bylo ve skupinách s latanoprostem a timololem podobné. Ve všech studovaných věkových skupinách (0 až < 3 roky, 3 až < 12 let a 12 až 18 let) bylo průměrné snížení IOP ve 12. týdnu ve skupině s latanoprostem podobné jako ve skupině s timololem. Údaje o účinnosti ve věkové skupině 0 až < 3 roky však vycházely u latanoprostu pouze ze 13 pacientů a u 4 pacientů představujících věkovou skupinu 0 až < 1 rok nebyla v pediatrické klinické studii prokázána žádná relevantní účinnost. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se předčasně narozených dětí (s gestačním věkem kratším než 36 týdnů).

Snížení IOP u subjektů v podskupině s primárním kongenitálním/infantilním glaukomem (PCG) bylo podobné ve skupině s latanoprostem i ve skupině s timololem. Podskupina s jinými formami než PCG (např. juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykazovala podobné výsledky jako podskupina s PCG.

Účinek na IOP byl pozorován již po prvním týdnu léčby (viz tabulka) a přetrvával po celé 12týdenní období studie, stejně jako u dospělých.

Tabulka: Pokles IOP (mmHg) ve 12. týdnu podle léčivé látky a výchozí diagnózy				
	Latanoprost n=53		Timolol n=54	
Průměrná výchozí hodnota (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Změna oproti výchozí průměrné hodnotě ve 12. týdnu † (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-hodnota <i>p</i> vs. timolol	0,2056			
	PCG n=28	non- PCG n=25	PCG n=26	non-PCG n=28
Průměrná výchozí hodnota (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Změna oproti výchozí průměrné hodnotě ve 12. týdnu † (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-hodnota vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: směrodatná chyba.

†Upravený odhad založený na modelu analýzy kovariance (ANCOVA).

Byly navrženy dvě dlouhodobé neintervenční (NI) poregistrační studie bezpečnosti (PASS), jejichž cílem bylo popsat incidenci hyperpigmentačních změn oka během celkového 10letého sledování kombinací údajů shromážděných během 3letého období studie a v navazující 7leté prodloužené studii sledování u pediatrických pacientů s glaukomem nebo zvýšeným IOP. Celkem 115 pacientů přešlo z původní studie a tvořilo soubor pro úplnou analýzu (FAS). Pacienti způsobilí pro zařazení do studie (< 18 let) byli rozděleni do 3 skupin: 76 pacientů ve skupině s latanoprostem (kontinuálně léčení latanoprostem po dobu $\geq$ 1 měsíc); 1 pacient ve skupině léčené analogy prostaglandinů jinými než latanoprost (PGA) (kontinuálně léčený jiným PGA než latanoprostem po dobu $\geq$ 1 měsíce); a 38 pacientů bez expozice PGA (bez kontinuální léčby jakýmkoli PGA po dobu $\geq$ 1 měsíce). Výsledky studie ukázaly, že hyperpigmentační změny oka byly pozorovány pouze u malého počtu pacientů v obou léčebných skupinách, přičemž četnost byla vyšší ve skupině léčené latanoprostem než ve skupině bez expozice PGA. Míra hyperpigmentace řas činila 4,5 % oproti 0 % a míra hyperpigmentace duhovky 6,0 % oproti 3,0 % ve skupině léčené latanoprostem, resp. ve skupině bez expozice PGA. Incidence hyperpigmentačních změn oka (na 100 pacientoroků) byla v obou léčebných skupinách nízká a srovnatelná: prodloužení řas 2,53 oproti 3,35; hyperpigmentace duhovky 0,92 oproti 0,42 a hyperpigmentace řas 0,69 oproti žádnému případu.

Žádná závažná nežádoucí příhoda (SAE) nebyla považována za související se studijní léčbou. Většina hlášených nežádoucích účinků vzniklých během léčby (TEAE) spadala do třídy orgánových systémů poruchy oka; tyto účinky byly převážně mírné a byly hlášeny častěji ve skupině léčené latanoprostem než ve skupině bez expozice PGA. Ve srovnání se stávajícím bezpečnostním profilem nebyly zjištěny žádné klinicky významné bezpečnostní problémy, žádné nové bezpečnostní signály ani odlišné frekvence nežádoucích účinků (AE). Celkově jsou četnosti sledovaných bezpečnostních parametrů pozorované v této studii srovnatelné s četnostmi nežádoucích účinků hlášenými v předchozích pediatrických studiích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost (molekulová hmotnost 432,58) je proléčivo ve formě isopropylesteru, které je samo o sobě inaktivní, avšak po hydrolýze na kyselinu latanoprostovou se stává biologicky aktivním.

Absorpce

Proléčivo se dobře vstřebává přes rohovku a veškeré léčivo, které pronikne do komorové vody, je při průchodu rohovkou hydrolyzováno.

Biologická dostupnost kyselé formy latanoprostu po lokálním podání činí přibližně 45 %.

Distribuce

Distribuční objem u člověka je $0,16 \pm 0,02$ l/kg a clearance je $0,40 \pm 0,04$ l/h/kg.

Studie u člověka ukazují, že maximální koncentrace v komorové vodě je dosaženo přibližně za dvě hodiny po lokálním podání. Po lokální aplikaci u opic je latanoprost distribuován především do předního segmentu oka, spojivky a očních víček. Do zadního segmentu oka pronikají pouze nepatrná množství léčiva.

Biotransformace a eliminace

V oku prakticky nedochází k metabolizaci kyseliny latanoprostové. Hlavní metabolismus probíhá v játrech. Plazmatický poločas u člověka je 17 minut. Hlavní metabolity, 1,2-dinor- a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nevykazují ve studiích na zvířatech žádnou nebo jen slabou biologickou aktivitu a jsou vylučovány převážně močí.

Pediatrická populace

Byla provedena otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostové u 22 dospělých a 25 pediatrických pacientů (od narození do < 18 let) s oční hypertenzí a glaukomem. Všechny věkové skupiny byly léčeny latanoprostem o koncentraci 50 mikrogramů/ml, jedna kapka denně do každého oka po dobu minimálně 2 týdnů. Systémová expozice kyseliny latanoprostové byla přibližně 2krát vyšší u dětí ve věku 3 až < 12 let a 6krát vyšší u dětí < 3 roky ve srovnání s dospělými, nicméně byla zachována široká bezpečnostní rezerva pro systémové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Medián doby k dosažení maximální plazmatické koncentrace byl 5 minut po podání napříč všemi věkovými skupinami. Medián plazmatického eliminačního poločasu byl krátký (< 20 minut), podobný u pediatrických i dospělých pacientů, a za podmínek ustáleného stavu nevedl ke kumulaci kyseliny latanoprostové v systémovém oběhu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémová toxicita latanoprostu byla zkoumána u několika živočišných druhů. Latanoprost je obecně dobře tolerován, přičemž bezpečnostní rozmezí mezi klinickou oční dávkou a systémovou toxicitou je nejméně 1000 násobné. Bylo prokázáno, že vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100krát vyšší než klinická dávka v přepočtu na kg tělesné hmotnosti, podávané intravenózně neanestezovaným

opicím, zvyšují dechovou frekvenci, pravděpodobně v důsledku krátkodobé bronchokonstrikce. Ve studiích na zvířatech nebylo zjištěno, že by latanoprost měl senzibilizační vlastnosti.

V oku nebyly u králíků ani opic zjištěny žádné toxické účinky při dávkách až 100 µg/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 µg/oko/den). U opic však bylo prokázáno, že latanoprost vyvolává zvýšenou pigmentaci duhovky.

Mechanismem zvýšené pigmentace je zřejmě stimulace tvorby melaninu v melanocytech duhovky, přičemž nebyly pozorovány žádné proliferativní změny. Změna barvy duhovky může být trvalá.

Ve studiích chronické oční toxicity bylo rovněž prokázáno, že podávání latanoprostu v dávce 6 µg/oko/den vyvolává rozšíření oční štěrbin. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při dávkách vyšších, než je klinická dávka. U člověka tento účinek pozorován nebyl.

Latanoprost byl negativní v testech reverzní mutace u bakterií, v testu genových mutací na myším lymfomu i v mikrojadéřkovém testu u myši. Aberace chromozomů byly pozorovány *in vitro* v lidských lymfocytech. Podobné účinky byly pozorovány u prostaglandinu F_{2α}, přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu, což ukazuje, že jde o skupinový účinek.

Další studie mutagenity zaměřené na neplánovanou syntézu DNA *in vitro/in vivo* u potkanů byly negativní a ukazují, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Studie kancerogenity u myši a potkanů byly negativní.

Ve studiích na zvířatech nebyl u latanoprostu zjištěn žádný vliv na samčí ani samičí fertilitu. Ve studii embryotoxicity u potkanů nebyla při intravenózních dávkách latanoprostu (5, 50 a 250 µg/kg/den) pozorována žádná embryotoxicita. U králíků však latanoprost vyvolával embryoletální účinky při dávkách 5 µg/kg/den a vyšších.

Dávka 5 µg/kg/den (přibližně 100krát vyšší než klinická dávka) způsobila významnou embryofetální toxicitu charakterizovanou zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu.

Nebyl zjištěn žádný teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Kyselina boritá
Trometamol
Dihydrát dinatrium-edetátu
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie *in vitro* prokázaly, že při smísení očních kapek obsahujících thiomersal s latanoprestem dochází k precipitaci. Pokud se takové léčivé přípravky používají, oční kapky se mají podávat s odstupem nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Po otevření váčku: 7 dní
Po otevření jednodávkového obalu: použijte ihned a zbytek jednodávkového obalu po použití zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkové obaly z LDPE ve váčku z PET/Al/PE.

Jeden jednodávkový obal obsahuje 0,2 ml. Jeden váček obsahuje 5 jednodávkových obalů.

Velikosti balení: 30 nebo 90 jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genetic S.p.A

Via G. Della Monica 26, 8408 Castel San Giorgio, Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/148/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1. 9. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 9. 2026