

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Akistan 50 mikrogramov/ml očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očnej roztokovej instilácie obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu (ekvivalent 0,005% m/V) .

Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramu latanoprostu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml obsahuje 0,2 mg benzalkóniumchloridu (ekvivalent 0,02% m/V).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.

Číry, bezfarebný roztok.

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)*:

Odporúčaná liečba je jedna kvapka do postihnutého oka/očí jedenkrát denne. Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa Akistan podáva večer.

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

Ak sa vynechá jedna dávka v liečbe sa má pokračovať nasledujúcou dávkou ako obvykle.

Tak ako aj pri iných očných instiláciách, na zníženie možnej systémovej absorpcie sa odporúča stlačiť slzný vachok v mediálnom kútiku oka (oklúzia slzného bodu) na jednu minútu. Má sa to vykonať okamžite po instilácii každej kvapky.

Kontaktné šošovky sa majú pred použitím očnej roztokovej instilácie vybrať a môžu sa opäť vložiť po 15 minútach.

Ak sa lokálne používa viac ako jeden očný liek, lieky sa majú podávať minimálne s päť minútovým odstupom.

Pediatrická populácia

Akistan sa môže používať u detí a dospelých v tom istom dávkovaní ako u dospelých. Pre skupinu predčasne narodených detí (menej než 36 týždňov gestačného veku) nie sú dostupné žiadne údaje. Údaje vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Tento liek je určený na očné použitie.

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

Akistan môže postupne meniť sfarbenie oka zvýšením množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Pred začiatkom liečby musia byť pacienti informovaní o možnej trvalej zmene farby oka. Unilaterálna liečba môže mať za následok trvalú heterochromiu.

Tieto zmeny v sfarbení oka sa pozorovali prevažne u pacientov, ktorí mali zmiešanú farbu dúhoviek, ako je modro-hnedá, šedo-hnedá, žlto-hnedá alebo zeleno-hnedá. V štúdiách s latanoprostom dochádza k nástupu zmeny obvykle počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedkavo počas druhého alebo tretieho roku a po štvrtom roku liečby sa zmena nepozorovala. Miera progresie pigmentu v dúhovke sa časom znižuje a stabilizuje sa po piatich rokoch. Účinok zvýšenej pigmentácie po piatich rokoch sa nehodnotil. V 5-ročnej otvorenej štúdií o bezpečnosti latanoprostu sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri 4.8). Zmena farby dúhovky je vo väčšine prípadov malá a často sa klinicky nepozorovala. Incidencia u pacientov so zmiešaným sfarbením dúhoviek sa pohybovala od 7 do 85 %, pričom najvyšší výskyt sa zaznamenal pri žlto-hnedých dúhovkách.

U pacientov s homogénnymi modrými očami sa zmeny farby oka nepozorovali a u pacientov s homogénnymi šedými, zelenými alebo hnedými očami sa zmeny pozorovali 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 ukončení liečby sa nepozorovalo ďalšie zvýšenie hnedej pigmentácie dúhovky. Doposiaľ sa v klinických skúšaníach nezistila súvislosť so žiadnymi symptómami alebo patologickými zmenami.

Liečbou nie sú ovplyvnené ani pehy, ani névy na dúhovke. V klinických skúšaníach sa nepozorovala kumulácia 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 očnej roztokovej instilácie s obsahom latanoprostu sa môže pokračovať aj v prípade pigmentácie dúhovky. Pacienti však musia byť pravidelne monitorovaní a ak si to vyžaduje klinický stav, liečba Akistanom sa môže prerušiť.

Skúsenosti s používaním očnej roztokovej instilácie s obsahom latanoprostu v prípade chronického glaukómu so zatvoreným uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pacientov s pigmentovaným glaukómom sú limitované. Nie sú skúsenosti s používaním očnej roztokovej instilácie s obsahom latanoprostu v prípade zápalového a neovaskulárneho glaukómu, zápalových očných ochorení alebo kongenitálneho glaukómu.

Očná roztoková instilácia s obsahom latanoprostu nemá žiadny alebo len malý účinok na zrenicu, ale nie sú skúsenosti v prípade akútneho záchvatu pri glaukóme so zatvoreným uhlom. Preto sa odporúča Akistan v týchto prípadoch používať s opatrnosťou, pokiaľ sa nezíska viac skúseností.

Skúsenosti s používaním očnej roztokovej instilácie s obsahom latanoprostu v perioperačnom období pri chirurgickom výkone na odstránenie katarakty sú obmedzené. Akistan sa musí u týchto pacientov používať s opatnosťou.

Latanoprost sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a v prípadoch aktívnej herpes simplex keratitídy a u pacientov s anamnézou rekurentnej herpetickej keratitídy špecificky spojenej s prostaglandínovými analógmi sa mu treba vyhýbať.

Vyskytli sa hlásenia o makulárnom edéme (pozri 4.8) najmä 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 sietnicových vén). Akistan sa má používať s opatnosťou u afakických pacientov, u 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 Akistan musí používať s opatnosťou.

Skúsenosti u pacientov s astmou sú obmedzené, no po uvedení lieku na trh sa hlásili nejaké prípady zhoršenia astmy a/alebo dyspnoe. Preto sa musia astmatickí pacienti liečiť s opatnosťou, pokiaľ nebudú k dispozícii dostatočné skúsenosti, pozri aj 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 pri pokračovaní liečby očnou roztokovou instiláciou s obsahom latanoprostu.

Latanoprost môže postupne meniť očné riasy a jemné chĺpky v liečenom oku a v okolitých miestach, tieto zmeny zahŕňujú predĺženie, zhrubnutie, zvýšenie pigmentácie, počtu očných rias alebo vlasov a nesprávny rast očných rias. Zmeny očných rias sú po ukončení liečby reverzibilné.

Akistan obsahuje benzalkóniumchlorid, ktorý sa v očných liekoch často používa ako konzervačná látka. Pri benzalkóniumchloride sa hlásilo, že spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceróznú keratopatiu, môže spôsobiť podráždenie oka a je o ňom známe, že spôsobuje zafarbenie mäkkých kontaktných šošoviek. Pri častom alebo dlhodobom používaní Akistanu je potrebné starostlivé sledovanie pacientov so suchými očami alebo pri stavoch keď je ohrozená rohovka. Kontaktné šošovky môžu absorbovať benzalkóniumchlorid a musia sa pred použitím Akistanu vybrať, po 15 minútach sa môžu opäť nasadiť (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania).

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 nie je doteraz stanovená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Konečné údaje o liekových interakciách nie sú k dispozícii.

Hlásili sa 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 tohto lieku počas gravidity u ľudí nie je stanovená. Má potenciálne rizikové farmakologické účinky na priebeh gravidity, na plod a novorodenca. Preto sa Akistan nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

Nezistil sa žiadny vplyv latanoprostu na fertilitu samcov alebo samíc v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tak ako je bežné pri iných očných liekoch, instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné neostré videnie. Pokým to neodznie, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Väčšina nežiaducich reakcií súvisela s očným systémom. V 5-ročnej otvorenej štúdií o bezpečnosti latanoprostu sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri 4.4). Ostatné očné nežiaduce reakcie sú zvyčajne prechodné a vyskytujú sa pri odporúčanej dávke.

Nežiaduce reakcie spájané s latanoprostom, získané z klinických štúdií a z postmarketingového sledovania (po uvedení lieku na trh) sú kategorizované podľa nasledovných 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 ($< 1/10\ 000$). Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy						Herpetická keratitída
Poruchy nervového systému						Bolesť hlavy, závrat
Poruchy oka	Zvýšená pigmentácia dúhovky; slabá až mierna konjunktiválna hyperémia, podráždenie očí (pálenie, pocit piesku v očiach, svrbenie, pichanie a	Prechodné bodkované epitelové erózie, väčšinou bez symptómov; blefaritída; bolesť očí	Edém očného viečka; suché oči; keratitída; rozmazané videnie; konjunktivitída	Iritída/uveitída (väčšina hlásení u pacientov so súbežnými predispozičnými faktormi); makulárny edém; symptomatický edém a erózie rohovky; periorbitálny		Cysta dúhovky; periorbitálne zmeny a zmeny očného viečka, vedúce k prehĺbeniu ryhy očného viečka; pseudopem

	pocit cudzieho telesa v oku); zmeny očných rias a jemných chĺpkov (predĺženie, zhrubnutie, zvýšená pigmentácia a zvýšený počet) (prevažná väčšina hlásení v japonskej populácii)			edém; zlým smerom rastúce očné riasy niekedy spôsobujúce podráždenie oka; dvojitý ciliárny rad pri otvorení Meibomových žliaz (distichiáza)		phigoid očnej spojovky+; fotofóbia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Angina pectoris		Nestabilná angina pectoris	Palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Astma; zhoršenie astmy a dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Nevolnosť Vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Kožná vyrážka	Lokalizovaná kožná reakcia na očných viečkach; stmavnutie pokožky viečok; pruritus		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva						Myalgia; artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					Boleť hrudníka	

+ Príležitostné hlásenia, potenciálne súvisiace s konzervačnou látkou

Pediatrická populácia

V dvoch krátkodobých klinických skúšaníach (≤ 12 týždňov) so zaradenými 93 (25 a 68) pediatrickými pacientmi bol bezpečnostný profil podobný ako u dospelých a neidentifikovali sa žiadne nové nežiaduce udalosti. 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 vedľajšie účinky pri predávkovaní Akistanom.

V prípade náhodného prehltnutia Akistanu môžu byť užitočné nasledovné informácie: Jedna fľaška obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu. Viac ako 90 % sa metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózna infúzia 3 µg/kg nevyvolala u zdravých dobrovoľníkov žiadne symptómy, ale dávka 5,5 - 10 µg/kg spôsobila nauzeu, bolesť brucha, závrat, 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 sa spájalo s prechodnou bronchokonstrikciou. Avšak u pacientov so stredne ťažkou bronchiálnou astmou latanoprost podaný lokálne do očí v dávke zodpovedajúcej 7-násobku klinickej dávky Akistanu nevyvolal bronchokonstrikciu.

V prípade predávkovania Akistanom má byť liečba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatiká a miotiká, prostaglandínové analógy
ATC kód: S01EE01

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 tri až štyri hodiny po podaní a maximálny účinok sa dosahuje po ôsmich až dvanástich hodinách. Zníženie tlaku pretrváva najmenej počas 24 hodín.

Štúdie na zvieratách a u ľudí naznačujú, že hlavným mechanizmom účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku, hoci u ľudí sa hlásili údaje o miernom zvýšení kapacity odtoku (zníženie odtokovej rezistencie).

Pivotné štúdie ukázali, že očná roztoková instilácia s obsahom latanoprostu je účinná v monoterapii. Boli uskutočnené ďalšie klinické skúšania zamerané na použitie v kombinácii. Patria sem aj štúdie, ktoré ukázali, že latanoprost je účinný v kombinácii s beta-blokátormi (timololom). Krátkodobé štúdie (1 alebo 2 týždne) naznačili, že účinok latanoprostu je aditívny v kombinácii s adrenergými agonistami (dipivefrín), perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy (acetazolamid) a prinajmenšom čiastočne aditívny s cholinergnými agonistami (pilocarpín).

Klinické skúšania ukázali, že latanoprost nemá významný účinok na produkciu komorového moku. Nepreukázal sa vplyv latanoprostu na krvnотekutinovú bariéru.

Pri použití klinickej dávky na študovaných opiciach latanoprost nemal žiadne alebo len zanedbateľné účinky na vnútroočnú cirkuláciu krvi. Počas lokálnej liečby sa však môže vyskytnúť mierna až stredne ťažká konjunktiválna alebo episklerálna hyperémia. Chronická liečba latanoprostom na očiach 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.

Pediatická populácia

Účinnosť latanoprostu u detí a dospievajúcich ≤ 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 koncovým ukazovateľom účinnosti bolo priemerné zníženie vnútroočného tlaku (VOT) v 12. týždni od začiatku liečby. Priemerné zníženia VOT v skupinách užívajúcich latanoprost a 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 skupine. Avšak v klinickej pediatickej štúdií sa účinnosť latanoprostu v podskupine od 0 do < 3 rokov stanovila zo sledovania iba 13 pacientov a vo vekovej skupine 0 - < 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 bolo podobné v podskupine pacientov s primárnym kongenitálnym/detským glaukómom (PCG) pre latanoprostovú skupinu aj timololovú skupinu. V non-PCG podskupine (juvenilný glaukóm s otvoreným uhlom, glaukóm u afakických očí) boli výsledky podobné ako v PCG podskupine.

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)	
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 (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)
hodnota <i>p</i> vs. timolol	0,6957	0,1317		

ŠCh: Štandardná chyba

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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.

Štúdie u ľudí ukazujú, že maximálna koncentrácia v komorovom moku sa dosahuje asi o dve 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.

Kyselina latanoprostu sa prakticky v očiach nemetabolizuje. 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 detských a dospievajúcich pacientov (od narodenia do veku <18 rokov) s očnou hypertenziou alebo glaukómom sa uskutočnila otvorená farmakokinetická štúdia plazmatických koncentrácií latanoprostovej kyseliny. Všetky vekové skupiny sa liečili latanoprostom 0,005 %, jednu kvapku denne do každého oka počas minimálne 2 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 roky v porovnaní s dospelými, no 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 veľmi dobre tolerovaný. Dávka spôsobujúca systémovú toxicitu je 1000-krát vyššia ako bežná klinická dávka. Ukázalo sa, že vysoké dávky latanoprostu, približne 100-násobok klinickej dávky/kg telesnej hmotnosti, podávané intravenózne opiciam bez anestézie 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 humánnych 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 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 preukaznú 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

Benzalkóniumchlorid
Chlorid sodný
Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (E339)
Dodekahydrát fosforečnanu disodného
Hydroxid sodný a/alebo kyselina fosforečná (na úpravu pH)
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti: 3 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Fľašku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení fľašky: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C a použite v priebehu štyroch týždňov.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénový obal (5 ml) s kvapkadlom so skrutkovacím uzáverom a polypropylénovým poistným patentným uzáverom.

Každá fľaška obsahuje 2,5 ml očnej roztokovej instilácie, čo zodpovedá približne 80 kvapkám roztoku.

Veľkosť balenia: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0080/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. mája 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022