

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Xalatan 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 50 mikrogramov latanoprost. Ena kapljica vsebuje približno 1,5 mikrograma latanoprost.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 0,2 mg benzalkonijevega klorida.

1 ml raztopine vsebuje 7,70 mg natrijevega dihidrogenfosfat monohidrata (E339).

1 ml raztopine vsebuje 1,55 mg natrijevega hidrogenfosfata (E339).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

bistra, brezbarvna raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje povišanega očesnega tlaka pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo pri odraslih (vključno s starejšimi).

Znižanje povišanega očesnega tlaka pri pediatričnih bolnikih s povišanim očesnim tlakom in otroškim glavkomom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Odrasli (vključno s starejšimi bolniki):*

Priporočeni odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan. Zdravilo Xalatan doseže optimalni učinek z apliciranjem kapljic zvečer.

Zdravilo Xalatan je dovoljeno uporabiti samo enkrat na dan, ker pogostnejše dajanje dokazano zmanjša njegovo učinkovitost na zniževanje očesnega tlaka.

V primeru enega izpuščenega odmerka je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom kot običajno.

## *Pediatrična populacija*

Xalatan kapljice za oko, raztopina se lahko pri pediatričnih bolnikih uporabljajo v enakih odmerkih kot pri odraslih. Podatki za nedonošene dojenčke (rojene pred 36. tednom nosečnosti) niso na voljo. Podatki za starostno skupino < 1 leto (4 bolniki) so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1).

### Način uporabe

Kot pri vseh kapljicah za oko je priporočljivo, da zaradi zmanjšanja možnosti sistemske absorpcije za minuto pritisnemo solzni mešiček ob notranji očesni kotiček (točkovna okluzija). To je treba narediti takoj po vkapanju vsake kapljice.

Kontaktne leče je treba pred uporabo kapljic za oko odstraniti, po 15 minutah pa jih lahko ponovno vstavimo.

Če bolnik uporablja več kot eno lokalno zdravilo za oči, mora med uporabo posameznih zdravil miniti vsaj 5 minut.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Xalatan lahko postopoma spremeni barvo šarenice, ker poveča količino rjavega pigmenta v šarenici. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike seznaniti z možnostjo, da se bo barva njihovih oči trajno spremenila. Zdravljenje samo enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo.

Spremenjeno barvo oči so opazili predvsem pri bolnikih z mešano barvo šarenice, tj. z modro-rjavo, sivo-rjavo, zeleno-rjavo ali rumeno-rjavo. V študijah z latanoprostom se je ta sprememba ponavadi pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, redko v drugem ali tretjem letu, po štirih letih zdravljenja pa je niso več opazili. Hitrost napredovanja pigmentacije šarenice se sčasoma zmanjšuje in postane po petih letih stabilna. Učinka povečane pigmentacije po več kot petih letih zdravljenja niso ugotavljali. V odprti 5-letni študiji varnosti latanoprost se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Sprememba barve šarenice je pri večini primerov rahla in pogosto klinično ni opazna. Incidenca pri bolnikih z mešano barvo šarenice je segala od 7 do 85 % in je bila največja pri tistih z rumeno-rjavo šarenico. Pri bolnikih s homogeno modrimi očmi spremembe niso opazili, pri bolnikih s homogeno sivimi, zelenimi ali rjavimi očmi pa le redko.

Sprememba barve je posledica povečane vsebnosti melanina v melanocitih strome šarenice, ne pa povečanja števila melanocitov. Ponavadi se rjava pigmentacija okrog zenice koncentrično širi proti periferiji obolega očesa, vendar lahko postanejo bolj rjavkasti celotna šarenica ali njeni deli. Po koncu zdravljenja niso opazili nadaljnjega povečevanja količine rjavega pigmenta v šarenici. V doslej opravljenih kliničnih raziskavah barvno dogajanje ni bilo povezano s kakšnimi simptomi ali patološkimi spremembami.

Zdravljenje ni vplivalo na nevuse ali pege na šarenici. V kliničnih študijah niso opazili kopičenja pigmenta v trabekularnem mrežju ali kje drugje v sprednjem prekatu. Petletne klinične izkušnje kažejo, da povečana pigmentacija šarenice nima negativnih kliničnih posledic. Tudi če se pojavi pigmentacija šarenice, je zdravljenje z zdravilom Xalatan mogoče nadaljevati. Vendar je bolnike treba redno nadzirati in zdravljenje z zdravilom Xalatan prekiniti, če klinično stanje tako zahteva.

Izkušnje z zdravilom Xalatan so omejene pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu. Z zdravilom Xalatan ni izkušenj pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu ali očesnih vnetjih. Zdravilo Xalatan le malo ali sploh ne učinkuje na zenico, vendar ni izkušenj pri akutnih napadih glavkoma z zaprtim zakotjem. Dokler ne bo na voljo več izkušenj, je treba zdravilo Xalatan pri teh boleznih uporabljati previdno.

Na voljo so le omejeni podatki iz študij uporabe zdravila Xalatan med perioperativnim obdobjem operacije katarakte. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Xalatan uporabljati previdno.

Pri bolnikih z anamnezo herpetičnega keratitisa je treba zdravilo Xalatan uporabljati previdno. Uporaba zdravila Xalatan se odsvetuje pri bolnikih, ki imajo aktivno okužbo z virusom herpes simpleks, in pri bolnikih z anamnezo ponavljajočega se herpetičnega keratitisa, specifično povezanega z uporabo analogov prostaglandina.

Opisani so primeri makularnega edema (glejte poglavje 4.8), predvsem pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih z rupturo zadnje lečne ovojnice ali z lečo v sprednjem prekatu ter pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem (npr. z diabetično retinopatijo ali zaporo mrežnične vene). Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Xalatan pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih z rupturo zadnje lečne ovojnice ali z lečo v sprednjem prekatu ter pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za iritis/uveitis je zdravilo Xalatan sicer mogoče uporabiti, vendar previdno.

Pri bolnikih z astmo je izkušenj malo, toda med pomarketinškim obdobjem so bila opisana poslabšanja astme ali dispneja ali oboje. Zato jih je treba zdraviti previdno, dokler ne bo dovolj izkušenj (glejte poglavje 4.8).

Opažali so periorbitalno obarvanje kože; večino primerov so zabeležili pri japonskih bolnikih. Dosedanje izkušnje kažejo, da periorbitalno obarvanje kože ni trajno in v nekaterih primerih lahko izgine med nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xalatan.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in dláčice na zdravljenem očesu in v njegovi okolici; med takšnimi spremembami so podaljšanje, zadebelitev, potemnitev ali zvečano število trepalnic ali dláčic ter napačna smer rasti trepalnic. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

#### Pomožni snovi benzalkonijev klorid in natrijev hidrogenfosfat

Zdravilo Xalatan vsebuje benzalkonijev klorid, ki je v oftalmičnih izdelkih pogosto uporabljen kot konzervans. Opisano je, da benzalkonijev klorid povzroča pikčasto keratopatijo, toksično ulcerativno keratopatijo, draženje oči, simptome suhega očesa ter vpliva na solzni film in površino roženice. Zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa ali boleznimi, ki prizadenejo roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati. Omejeni podatki kažejo, da ni razlik v profilu neželenih dogodkov pri otrocih v primerjavi z odraslimi. Vendar pa, na splošno velja, da oči pri otrocih izkazujejo močnejšo reakcijo na dani stimulus kot oči pri odraslih. Draženje ima lahko vpliv na adherenco zdravljenja pri otrocih.

Če ima bolnik hudo poškodbo roženice lahko fosfati v zelo redkih primerih privedejo do kalcifikacije roženice (glejte poglavje 4.8).

#### Kontaktne leče

Kontaktne leče lahko absorbirajo benzalkonijev klorid, zato jih je treba pred vkapanjem zdravila Xalatan odstraniti, po 15 minutah pa jih lahko ponovno vstavimo (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

Podatki o učinkovitosti in varnosti v starostni skupini < 1 leta (4 bolniki) so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1). Podatki o nedonošenih dojenčkih (rojenih pred 36. tednom nosečnosti) niso na voljo.

Pri otrocih (starih od 0 do < 3 leta), ki imajo večinoma težave zaradi primarnega kongenitalnega glavkoma (PCG - primary congenital glaucoma), ostaja kirurški poseg zdravljenje prvotnega izbora.

Dolgotrajna varnost pri otrocih ni bila dokazana.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dokončnih podatkov o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili ni.

Opisani so primeri paradoksnega zvišanja očesnega tlaka po sočasni oftalmični uporabi dveh prostaglandinskih analogov. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, prostaglandinskih analogov ali prostaglandinskih derivatov ni priporočljiva.

##### Pediatrična populacija

Študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili so bile izvedene le na odraslih.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Plodnost

V študijah na živalih latanoprost ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

##### Nosečnost

Varnost tega zdravila med nosečnostjo pri ljudeh ni ugotovljena. Ima potencialno nevarne farmakološke učinke, kar zadeva potek nosečnosti, nerojenega otroka ali novorojenčka. Zato se zdravila Xalatan med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen, kadar koristi za mater odtehtajo morebitna tveganja za otroka.

##### Dojenje

Latanoprost in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko. Zato zdravila Xalatan ne smejo uporabljati doječe ženske ali pa morajo nehati dojiti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xalatan ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar lahko tako kot pri drugih zdravilih za oči, pride tudi pri uporabi zdravila Xalatan do prehodne zamegljenosti vida. Dokler le-ta ne mine, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a. Povzetek varnostnega profila

Večina neželenih učinkov je povezana z očmi. V odprti 5-letni študiji o varnosti latanoprost se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Drugi neželeni učinki na očeh so praviloma prehodni in se pojavijo neposredno po vkapanju.

##### b. Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$
Infekcijske in parazitske bolezni				herpetični keratitis*§	
Bolezni živčevja			glavobol*; omotica*		
Očesne bolezni	hiperpigmentacija šarenice; blaga do	pikčasti keratitis,	edem vek; suho oko;	iritis*; edem roženice*;	periorbitalne spremembe

	zmerna hiperemija veznice; draženje oči (pekoč praskajoč občutek, srbenje, zbadanje in občutek tujka); spremembe trepalnic in dlavic na vekli (podaljšanje, zadebelitev, potemnitev in povečanje števila trepalnic)	večinoma brez simptomov; blefaritis; bolečine v očeh; fotofobija; konjunktivitis*	keratitis*; zamegljen vid; makularni edem, vključno s cistoidnim makularnim edemom*; uveitis*	erozija roženice; periorbitalni edem; trihiaza*; distihiaza; cista šarenice*§; lokalizirana kožna reakcija na vekah; potemnitev kože na vekah; psevdopemfigoid očesne veznice*§	in spremembe veke, ki povzročijo poglobitev sulkusa očesne veke
Srčne bolezni			angina pektoris; palpitanje*		nestabilna angina pektoris
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			astma*; dispneja*	poslabšanje astme	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj	pruritus	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mialgija*; artralgiya*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečine v prsnem košu*		

\* neželeni učinek, identificiran v obdobju trženja zdravila

§ neželeni učinek, katerega pogostost je ocenjena z uporabo pravila tretjin («The rule of 3»)

Zelo redko so poročali o primerih kalcifikacije roženice pri nekaterih bolnikih, ki so imeli hudo poškodovano roženico in so uporabljali kapljice za oči, ki so vsebovale fosfate (glejte poglavje 4.4).

### c. Opis izbranih neželenih učinkov

Ni informacij.

### d. Pediatrična populacija

V dveh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih ( $\leq 12$  tednov), ki sta vključevali 93 (25 in 68) pediatričnih bolnikov, je bil varnostni profil teh študij podoben kot pri odraslih, pri tem pa niso ugotovili novih neželenih učinkov. Kratkotrajni varnostni profili v različnih pediatričnih podskupinah so bili prav tako podobni (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, ki so se pojavili bolj pogosto kot pri odrasli populaciji so: nazofaringitis in pireksija.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Simptomi

Razen draženja očesa in hiperemije veznice pri prevelikem odmerjanju zdravila Xalatan ni drugih znanih očesnih neželenih učinkov.

##### Zdravljenje

Če bolnik pomotoma zaužije zdravilo Xalatan, lahko koristijo naslednji podatki. En kapalni vsebnik vsebuje 125 mikrogramov latanoprost. Več kot 90 % latanoprost se presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Intravenska infuzija 3 mikrogramov/kg pri zdravih prostovoljcih ni povzročila simptomov, odmerki od 5,5 do 10 mikrogramov/kg pa so povzročili navzeo, bolečine v trebuhu, omotico, utrujenost, navale vročine in znojenje. Opicam so latanoprost infundirali intravensko v odmerkih do 500 mikrogramov/kg, pri tem ni bilo pomembnih učinkov na srčnožilni sistem.

Intravenska uporaba latanoprost je bila pri opicah povezana s prehodno bronhokonstrikcijo. Vendar pa sedemkratni klinični odmerek zdravila Xalatan, dan lokalno v oči, pri bolnikih z zmerno bronhialno astmo ni povzročil bronhokonstrikcije.

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila Xalatan, mora biti zdravljenje simptomatsko.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje očesnih bolezni; zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, analogi prostaglandina. Oznaka ATC: S01EE01

Učinkovina latanoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , je selektiven agonist prostanoidnega receptorja FP, ki povečuje odtekanje prekatne vodke in tako znižuje očesni tlak. Pri ljudeh se začne očesni tlak nižati približno tri do štiri ure po vnosu, največji učinek pa doseže po 8 do 12 urah. Znižanje tlaka se ohrani vsaj 24 ur.

Raziskave pri živalih in ljudeh so pokazale, da je glavni mehanizem delovanja povečan uveoskleralni odtok, čeprav so pri ljudeh poročali tudi o povečani odtočni zmožnosti (zmanjšanju upora proti odtekanju).

Ključne raziskave so pokazale, da je zdravilo Xalatan učinkovito kot monoterapija. Poleg tega so opravili klinične raziskave, v katerih so proučili zdravljenje z njim v kombinacijah. Med njimi so raziskave, ki kažejo, da latanoprost učinkovito deluje v kombinaciji z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta (s timololom). Kratkoročne (1- ali 2-tedenske) raziskave so izkazale aditivni učinek latanoprost v kombinaciji z adrenergičnimi agonisti (dipivaliladrenalinom), peroralnimi zaviralci karboanhidraze (acetazolamidom) in vsaj delnega s holinergičnimi agonisti (pilocarpinom).

Klinične raziskave kažejo, da latanoprost na nastajanje prekatne vodke ne vpliva pomembno. Ni ugotovljeno, da bi latanoprost kakorkoli vplival na hemato-okularno bariero.

V kliničnem odmerku uporabljeni latanoprost pri opicah ni vplival na intraokularni pretok krvi oz. je bil ta vpliv zanemarljiv. Vendar se lahko med lokalnim zdravljenjem pojavi blaga do zmerna hiperemija veznice ali episklere.

S fluoresceinsko angiografijo so ugotovili, da kronično zdravljenje z latanoprostom pri opicah z opravljeno ekstrakapsularno ekstrakcijo leče ne vpliva na mrežnične žile.

Latanoprost med kratkoročnim zdravljenjem pri ljudeh ni povzročil pronicanja fluoresceina v zadnji prekat psevdofakičnih oči.

Ugotovljeno je, da latanoprost v kliničnih odmerkih nima pomembnih farmakoloških vplivov na obtočila ali dihala.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost latanoprostu pri pediatričnih bolnikih starih  $\leq 18$  let se je pokazala pri 12-tedenski dvojno slepi klinični študiji latanoprostu v primerjavi s timololom pri 107 bolnikih z diagnozo očesne hipertenzije in otroškim glavkomom. Novorojenčki so morali biti rojeni vsaj po 36. tednih nosečnosti. Bolniki so prejeli 0,005 % latanoprost enkrat na dan ali 0,5 % timolol (ali po izbiri 0,25 % za osebe mlajše od 3 let) dvakrat na dan. Primarni opazovani dogodek je bil povprečno znižanje očesnega tlaka glede na izhodišče v 12. tednu študije. Povprečno znižanje očesnega tlaka je bilo v skupinah z latanoprostom in timololom podobno. V vseh preučevanih starostnih skupinah (starih 0 do  $< 3$  let, 3 do  $< 12$  let in 12 do 18 let) je bilo povprečno znižanje očesnega tlaka v 12. tednu v skupini z latanoprostom podobno, kot v skupini s timololom. Vendar pa so podatki o učinkovitosti v starostni skupini 0 do  $< 3$  let osnovani le na 13 bolnikih za latanoprost in ustrezne učinkovitosti timolola pri 4 bolnikih, ki so predstavljali starostno skupino 0 do  $< 1$  leta, v klinični pediatrični študiji niso pokazali. Podatkov pri nedonošenih dojenčkih (rojeni prej kot v 36. tednu nosečnosti) ni na voljo.

Znižanje očesnega tlaka pri osebah v podskupini s PCG je bilo podobno med skupinama z latanoprostom in timololom. V ne-PCG podskupini (npr. juvenilni glavkom z odprtim zakotjem, afakični glavkom) so bili rezultati podobni kot v PCG podskupini.

Učinek na očesni tlak je bil viden po prvem tednu zdravljenja in se je ohranil skozi celotno 12-tedensko študijo, kot pri odraslih.

<b>Preglednica: Znižanje očesnega tlaka (mmHg) v 12. tednu v skupini z aktivnim zdravljenjem in diagnozo v izhodišču</b>				
	<b>Latanoprost N = 53</b>		<b>Timolol N = 54</b>	
Povprečje v izhodišču (SN)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Sprememba v 12. tednu od povprečja v izhodišču † (SN)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -vrednost proti timololu	0,2056			
	<b>PCG N = 28</b>	<b>Ne-PCG N = 25</b>	<b>PCG N = 26</b>	<b>Ne-PCG N = 28</b>
Sprememba v 12. tednu od povprečja v izhodišču † (SN)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Sprememba v 12. tednu od povprečja v izhodišču † (SN)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -vrednost proti timololu	0,6957	0,1317		

SN: standardna napaka

† prilagojena ocena na osnovi modela analize kovariance (ANCOVA).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Latanoprost (molekulska masa 432,58) je izopropilni ester in je neaktivna oblika zdravila, ki postane biološko aktivno po hidrolizi v kislino latanoprost.

### Absorpcija

Predzdravilo se dobro absorbira skozi roženico in vse zdravilo, ki vstopi v prekatno vodko, hidrolizira med prehodom skozi roženico.

### Porazdelitev

Raziskave pri ljudeh kažejo, da največjo koncentracijo v prekatni vodki doseže približno dve uri po lokalni uporabi. Pri opicah se latanoprost po lokalni uporabi razporedi predvsem v sprednjem očesnem segmentu, veznicah in vekah. Le majhne količine zdravila dosežejo zadnji očesni segment.

### Biotransformacija in izločanje

Presnove kisline latanoprost v očeh skoraj ni. Glavnina presnove poteka v jetrih. Pri ljudeh je razpolovni čas v plazmi 17 minut. Glavna presnovka, 1,2-dinor- in 1,2,3,4-tetranor-latanoprost, sta v raziskavah na živalih izkazala le šibko biološko delovanje ali pa sploh ne; izločata se predvsem v seču.

### Pediatrična populacija

Odrpto farmakokinetično študijo koncentracije kisline latanoprost v plazmi so izvedli pri 22 odraslih in 25 otrocih (od rojstva do starosti < 18 let) z očesno hipertenzijo in glavkomom. Vse starostne skupine so bile zdravljene z eno kapljico 0,005 % latanoprost na dan v vsako oko, najmanj 2 tedna. Sistemska izpostavljenost kislini latanoprost je bila približno 2-krat večja pri 3 do < 12 let starih in 6-krat višja pri otrocih starih < 3 let, v primerjavi z odraslim, toda široka meja varnosti za sistemske neželene učinke je bila ohranjena (glejte poglavje 4.9). Srednja vrednost za dosego najvišje koncentracije v plazmi je bila 5 minut po odmerku za vse starostne skupine. Srednja vrednost razpolovnega časa izločanja iz plazme je bila kratka (< 20 minut) in je bila podobna za pediatrične in odrasle bolnike. Do akumulacije kisline latanoprost v sistemske obtoke v stanju dinamičnega ravnovesja ni prišlo.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesno in sistemsko toksičnost latanoprost so raziskovali pri več živalskih vrstah. Živali latanoprost praviloma dobro prenašajo in varnostna meja med kliničnim očesnim odmerkom in sistemsko toksičnostjo je vsaj 1000. Večji odmerki latanoprost, približno 100-kratnik kliničnega odmerka na kg telesne teže, dani intravensko neanesteziranim opicam, povečajo frekvenco dihanja, kar je verjetno posledica kratkotrajne bronhokonstrikcije. Raziskave na živalih ne poročajo, da bi latanoprost deloval senzibilizacijsko.

Pri kuncih in opicah niso opazili toksičnih učinkov v očeh z odmerki do 100 mikrogramov/oko/dan (klinični odmerek je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Ugotovili pa so, da latanoprost pri opicah zvečuje pigmentacijo šarenice.

Kaže, da se pigmentacija povečuje zaradi stimulacije nastajanja melanina v melanocitih šarenice; pri čemer pa niso opazili proliferativnih sprememb. Sprememba barve šarenice je lahko trajna.

V raziskavah kronične očesne toksičnosti z uporabo 6 mikrogramov latanoprost/oko/dan so še ugotovili, da izzove povečanje palpebralne fisure. Učinek je reverzibilen in se pojavi ob odmerkih, večjih od klinično uporabljenih. Pri ljudeh tega učinka niso opazili.

Latanoprost ni povzročil sprememb v reverznem mutacijskem poskusu pri bakterijah, poskusu genske mutacije pri mišjem limfomu in mikronukleusnem testu pri miših. *In vitro* so opazili kromosomske aberacije v človeških limfocitih. Podobne učinke so opazili pri naravnem prostaglandinu F<sub>2α</sub>, kar kaže, da gre za učinek, ki je lasten temu razredu zdravil.



Dodatne raziskave mutagenosti na nepredvideno sintezo DNK *in vitro* ter *in vivo* pri podganah so bile negativne in kažejo, da latanoprost ni mutagen. Raziskave kancerogenosti pri miših in podganah so bile negativne.

V raziskavah na živalih niso ugotovili, da bi latanoprost vplival na plodnost samcev ali samic. V raziskavah embriotoksičnosti pri podganah ob intravenskih odmerkih latanoprosta (5, 50 in 250 mikrogramov/kg/dan) niso ugotovili embriotoksičnih učinkov. Je pa latanoprost v odmerkih 5 mikrogramov/kg/dan in več izzval embrioletalne učinke pri kuncih.

Odmerek 5 mikrogramov/kg/dan (približno 100-kratni klinični odmerek) je povzročil pomembno embriofetalno toksičnost, za katero so bili značilni pogostejša pozna resorpcija, pogostejši abortusi in zmanjšana teža plodov.

Teratogenega potenciala niso ugotovili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- natrijev klorid
- benzalkonijev klorid
- natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- natrijev hidrogenfosfat (E339)
- voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Raziskave *in vitro* so pokazale, da pride pri mešanju kapljic za oko, ki vsebujejo tiomersal, in zdravila Xalatan kapljice za oko do precipitacije. Če bolnik uporablja takšna zdravila, mora med uporabo kapljic za oči miniti vsaj 5 minut.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti: 2 leti

Rok uporabnosti po odprtju vsebnika: 4 tedne

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rok uporabnosti po odprtju vsebnika: 4 tedne (glejte poglavje 6.3).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z enim kapalnim vsebnikom iz polietilena, volumna 5 ml, z zaščitno navojno zaporko.

En kapalni vsebnik vsebuje 2,5 ml raztopine kapljic za oči, kar ustreza približno 80 kapljicam raztopine.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/98/01669/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. 11. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 01. 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

07. 01. 2021