

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Latanox 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje 0,2 mg benzalkonijevega klorida in 6,34 mg fosfata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina (kapljice za oko)

Raztopina je bistra, brezbarvna tekočina.

pH 6.4-7.0

Osmolalnost 240-290 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje povišanega očesnega tlaka pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo.

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)

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

Zdravila Latanox se ne sme uporabiti več kot enkrat na dan, ker je bilo dokazano, da pogostejše dajanje zmanjša njegov učinek na zniževanje očesnega tlaka.

V primeru, da je bil izpuščen en odmerek, je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom kot običajno.

Pediatrična populacija

Latanox kapljice za oko 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 za zmanjšanje možnosti za sistemsko absorpcijo priporočljivo, da se solzni mešiček za eno minuto pritisne ob notranji očesni kotichek (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 preteči vsaj pet minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na latanoprost, benzalkonijev klorid ali na katero koli pomožno snovi, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

To spremembo v barvi oči so opazili predvsem pri bolnikih z mešano barvo šarenice, t.j. z modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo in zeleno-rjavo. V študijah z latanoprostom se je spreminjanje barve običajno začelo v prvih 8 mesecih zdravljenja, redko v drugem ali tretjem letu zdravljenja, po četrtem letu zdravljenja pa tega niso opazili. Hitrost napredovanja pigmentacije šarenice se sčasoma zmanjšuje in je stabilna pet let.. Učinka povečane pigmentacije v obdobju, daljšem od petih let, niso ovrednotili. V odprti 5-letni študiji varnosti latanoprost se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Sprememba barve šarenice je v večini primerov neznatna in pogosto klinično ni opazna. Pogostnost pojavljanja pri bolnikih z mešano barvo šarenice se je gibala od 7 do 85 %, največja je bila pri bolnikih z rumeno-rjavo šarenico. Pri bolnikih s homogeno modrimi očmi niso opazili nobenih sprememb, pri bolnikih s homogeno sivimi, zelenimi ali rjavimi očmi pa je do te spremembe prihajalo le redko.

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

Zdravljenje ni vplivalo na nevuse ali pege na šarenici. V kliničnih preskušanjih niso opazili kopičenja pigmenta v trabekularnem mrežju ali kje drugje v sprednjem prekatu. Petletne klinične izkušnje kažejo, da povečana pigmentacija šarenice nima nobenih negativnih kliničnih posledic in če pride do pigmentacije šarenice se zdravljenje z zdravilom Latanox lahko nadaljuje. Vendar je bolnike treba redno nadzirati in zdravljenje z zdravilom Latanox prekiniti, če klinično stanje tako zahteva.

Izkušnje z uporabo zdravila Latanox pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, pri glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu so omejene. Z uporabo zdravila Latanox ni nobenih izkušenj pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu, očesnih vnetjih, ali pri prirojenem glavkomu. Zdravilo Latanox le malo ali nič ne vpliva na zenico, vendar ni izkušenj pri akutnih napadih glavkoma z zaprtim zakotjem. Dokler ne bo na voljo več izkušenj, je treba zdravilo Latanox pri teh stanjih uporabljati previdno.

Na voljo so omejeni podatki iz študij o uporabi zdravila Latanox med perioperativnim obdobjem operacije katarakte. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Latanox uporabljati previdno.

Zdravilo Latanox je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi herpetični keratitis. Uporaba zdravila Latanox 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 s pretrgano zadnjo lečno ovojnico ali z lečo v sprednjem prekatu, ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem (kot je diabetična retinopatija in okluzija retinalne vene). Zdravilo Latanox je treba uporabljati previdno pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadnjo lečno ovojnico ali z lečo v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za iritis/uveitis se zdravilo Latanox lahko uporablja, vendar previdno.

Izkušnje z uporabo zdravila pri bolnikih z astmo so omejene, vendar so po uporabi zdravila v obdobju trženja poročali o nekaterih primerih poslabšanja astme in/ali dispneje. Astmatične bolnike je zato treba zdraviti previdno, dokler ne bo na razpolago dovolj izkušenj; glejte tudi poglavje 4.8.

Opazali 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 Latanox.

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

To zdravilo vsebuje fosfat in benzalkonijev klorid

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

Benzalkonijev klorid se lahko absorbira v mehke kontaktne leče in lahko spremeni barvo kontaktnih leč. Pred uporabo zdravila si morate odstraniti kontaktne leče, po uporabi pa počakajte 15 minut, preden si jih spet vstavite (glejte poglavje 4.2). Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča pikčasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo, draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Pri pogosti ali dolgotrajni uporabi zdravila Latanox je treba bolnike skrbno spremljati, še posebej tiste s simptomi suhega očesa ali tiste, ki imajo težave z roženico.

Maloštevilni razpoložljivi podatki kažejo, da razlike v profilu neželenih učinkov pri otrocih in odraslimi ni. Na splošno pa velja, da oči pri otrocih kažejo močnejše reakcije na stimulanse kot oči pri odraslih. Draženje lahko vpliva na adherenco zdravljenja pri otrocih.

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 PCG (primarnega kongenitalnega glavkoma), 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 na voljo.

Opisani so primeri paradoksnega zvišanja očesnega tlaka po sočasni oftalmični uporabi dveh prostaglandinskih analogov. Zato se uporabe dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali derivatov prostaglandina ne priporoča.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe tega zdravila med nosečnostjo pri človeku niso dokazovali. Ima potencialno nevarne farmakološke učinke na potek nosečnosti, nerojenega otroka ali novorojenčka. Zato se zdravila Latanox med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Latanoprost in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko, zato se pri doječih ženskah zdravila Latanox ne sme uporabljati, ali pa je treba z dojenjem prenehati.

Plodnost

V študijah na živalih niso ugotovili, da bi latanoprost vplival na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Latanox ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Tako kot pri drugih zdravilih za oči, lahko pride tudi pri uporabi kapljic za oči do prehodne zamegljenosti vida. Dokler ta učinek ne izzveni, bolniki ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov je povezana z očmi. V odprti, pet let trajajoči študiji o varnosti latanopropa, je pri 33 % bolnikov prišlo do pigmentacije šarenice (glejte poglavje 4.4). Drugi neželeni učinki na očeh so običajno prehodni in se pojavijo pri uporabi odmerka zdravila.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti kot sledi: 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 ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
Neznana:	herpetični keratitis
Bolezni živčevja	
Neznana:	glavobol, omotica
Očesne bolezni	
Zelo pogosto:	povečana pigmentacija šarenice; blaga do zmerna hiperemija veznice, draženje očesa (pekoč občutek, občutek prisotnosti peska, srbenje, zbadanje in občutek prisotnosti tujka); spremembe trepalnic in dlačic (podaljšanje, zadebelitev, potemnitev in povečanje števila) (velika večina poročil se nanaša na japonsko populacijo)
Pogosto:	prehodne pikčaste erozije na epiteliju večinoma brez simptomov; blefaritis; bolečine v očeh, fotofobija

Občasno:	edem vek; suhe oči; keratitis; zamegljen vid; konjunktivitis
Redko:	iritis/uveitis (večina poročil pri bolnikih s sočasno prisotnimi predispozicijskimi dejavniki); makularni edem; simptomatski edem roženice in erozije; periorbitalni edem; napačno usmerjene trepalnice, ki včasih lahko povzročijo draženje oči; dodatna vrsta trepalnic ob odprtini Meibomovih žlez (distihiaza)
Zelo redko:	Periorbitalne spremembe in spremembe očesnik vek, s posledičnim poglobljanjem sulkusa očesne veke
Neznana:	šarenična cista
Srčne bolezni	
Zelo redko:	poslabšanje angine pri bolnikih z obstoječo boleznijo
Neznana:	palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redko:	astma, poslabšanje astme in dispneja
Bolezni kože in podkožja	
Občasno:	kožni izpuščaj
Redko:	lokalizirana kožna reakcija na vekah; potemnitev palpebralne kože na vekah
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana:	mialgija; artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo redko:	bolečine v prsnem košu

Pri uporabi kapljic za oko, ki vsebujejo fosfat, so pri nekaterih bolnikih s hudo poškodovano roženico zelo redko poročali o primerih kalcifikacije roženice.

Pediatrična populacija

V dveh kratkoročnih kliničnih preskušanjih (≤ 12 tednov), ki sta vključevali 93 (25 in 68) pediatričnih bolnikov, je bil varnostni profil teh študij podoben kot pri odraslih; ugotovili niso nobenih novih neželenih učinkov. Kratkotrajni varnostni profili v različnih pediatričnih podskupinah so bili prav tako podobni (glejte poglavje 5.1). Neželena učinka, ki sta v pediatrični populaciji pogostejša kot pri odraslih, sta nazofaringitis in zvišana telesna temperatura.

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 katerem koli 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
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Razen draženja očesa in hiperemije veznice niso znani nobeni drugi očesni neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju zdravila Latanox.

Če bolnik pomotoma zaužije zdravilo Latanox, bi lahko bili koristni naslednji podatki: Ena platenka 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 nobenih 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 brez pomembnih učinkov na kardiovaskularni sistem.

Intravensko dajanje latanoprost je bilo pri opicah povezano s prehodno bronhokonstrikcijo. Vendar pa pri topikalni uporabi sedemkratnega kliničnega odmerka zdravila Latanox v očeh bolnikov z zmerno bronhialno astmo latanoprost ni povzročil bronhokonstrikcije.

Če pride do prevelikega odmerjanja latanoprost, mora biti zdravljenje simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zožitev zenice, analogi prostaglandina, oznaka ATC: S01EE01

Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina latanoprost, analog prostaglandina F_{2α}, je selektiven agonist prostanoidnega receptorja FP, ki povečuje odtokanje prekatne vodice in tako znižuje tlak v očesu

Študije pri živalih in ljudeh kažejo, da je glavni mehanizem delovanja povečan uveoskleralni odtok, čeprav so pri ljudeh poročali tudi o povečanju odtočne zmožnosti (zmanjšanju upora proti odtekanju).

Farmakodinamični učinki

Pri ljudeh se tlak v očesu začne zniževati približno tri do štiri ure po aplikaciji, največji učinek pa je dosežen po osmih do dvanajstih urah. Znižanje tlaka se ohrani vsaj 24 ur.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključne študije so pokazale, da je zdravilo Latanox učinkovito, če se ga uporablja samostojno. Poleg tega so bila opravljena tudi klinična preskušanja, v katerih so preučevali njegovo uporabo skupaj z drugimi zdravili. Med njimi so študije, ki kažejo, da je latanoprost učinkovit v kombinaciji z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta (timolol). Kratkotrajne (1- ali 2-tedenske) študije nakazujejo, aditivni učinek latanoprost v kombinaciji z adrenergičnimi agonisti (dipivefrin), peroralnimi zaviralci karboanhidraze (acetazolamid) in vsaj delnega s holinergičnimi agonisti (pilocarpin).

Klinična preskušanja so pokazala, da latanoprost nima pomembnega vpliva na nastajanje prekatne vodice. Ni bilo ugotovljeno, da bi latanoprost imel kakršenkoli vpliv na krvno-očesno pregrado.

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

S fluoresceinsko angiografijo je bilo ugotovljeno, da kronično zdravljenje oči z latanoprostom pri opicah z opravljeno ekstrakapsularno ekstrakcijo leč, ni vplivalo na krvne žile v mrežnicah.

Latanoprost med kratkotrajnim zdravljenjem pri ljudeh ni povzročil prepuščanja fluoresceina v zadnji prekat psevdofakičnih oči.

Ugotovljeno je bilo, da latanoprost v kliničnih odmerkih nima nobenih pomembnih farmakoloških vplivov na srčno-žilni sistem ali dihalna.

Pediatrična populacija

Učinkovitost latanoprostu pri pediatričnih bolnikih starih ≤ 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 otroškimi 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 štirih 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 med osebami v podskupini s primarnim kongenitalnim/otroškim glavkomom (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.

Preglednica: Znižanje očesnega tlaka (mmHg) v 12. tednu v skupini z aktivnim zdravljenjem in diagnozo v izhodišču				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
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)	
Vrednost <i>p</i> v primerjavi s timololom	0,2056			
	PKG N=28	Ne-PKG N=25	PKG N=26	Ne-PCG N=28
Povprečje 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)
Vrednost <i>p</i> v primerjavi s timololom	0,6957	0,1317		

SN: standardna napaka.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Predzdravilo se dobro absorbira skozi roženico in vsa zdravilna učinkovina, ki vstopi v prekatno vodico, se hidrolizira med prehodom skozi roženico.

Porazdelitev

Študije pri ljudeh kažejo, da je največja koncentracija v prekatni vodici dosežena približno dve uri po lokalni uporabi. Pri opicah se latanoprost po lokalni uporabi razporedi predvsem v sprednji očesni segment, veznice in veke. Le majhne količine zdravila dosežejo zadnji očesni segment.

Biotransformacija

Latanoprost (molekulska masa 432,58) je izopropilni ester in je predzdravilo, ki je samo po sebi neaktivno, vendar pa po hidrolizi v kislino latanoprosta postane biološko aktivno.

Latanoprost v obliki kisline se v očeh praktično ne presnavlja. Večina presnove poteka v jetrih. Pri človeku je plazemski razpolovni čas 17 minut.

Izločanje

Glavna presnovka, 1,2-dinor- in 1,2,3,4,-tetranor-presnovek, sta v študijah na živalih izkazala le šibko biološko delovanje ali pa sploh ne; izločata se predvsem v seču.

Pediatrična populacija

Odrpto farmakokinetično študijo koncentracije kisline latanoprosta 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% latanoprosta na dan v vsako oko, najmanj 2 tedna. Sistemska izpostavljenost kislini latanoprosta 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 se je ohranila (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 latanoprosta v sistemske obtoke v stanju dinamičnega ravnovesja ni prišlo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesno in sistemsko toksičnost latanoprosta so raziskovali pri več živalskih vrstah. Živali latanoprost praviloma dobro prenašajo in varnostna meja med kliničnim očesnim odmerkom in sistemsko toksičnostjo je vsaj 1000. Pri neanesteziranih opicah, ki so latanoprost dobivale intravensko v velikem odmerku, približno 100-kratni klinični odmerek/kg telesne mase, je latanoprost povečal frekvenco dihanja, kar je bila verjetno posledica kratkotrajne bronhokonstrikcije. V študijah pri živalih niso ugotovili, da bi latanoprost deloval senzibilizacijsko.

Pri kuncih ali opicah niso opazili toksičnih učinkov na oči pri odmerkih do 100 mikrogramov/oko/dan (klinični odmerek je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Ugotovili pa so, da latanoprost pri opicah zvečuje pigmentacijo šarenice.

Zdi se, da gre pri mehanizmu povečane pigmentacije za stimulacijo nastajanja melanina v melanocitih šarenice, pri čemer niso opazili proliferativnih sprememb. Sprememba barve šarenice je lahko trajna.

V študijah kronične očesne toksičnosti so pri uporabi 6 mikrogramov latanoprosta/oko/dan ugotovili tudi, da povzroči povečanje palpebralne fisure. Ta učinek je reverzibilen in se pojavi pri odmerkih, ki so večji od kliničnih odmerkov. Pri ljudeh tega učinka niso opazili.

Za latanoprost so ugotovili, da ne povzroča sprememb pri preizkusu bakterijskih povratnih mutacij, preizkusu 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_{2α}, kar kaže, da gre za učinek, značilen za določeno skupino snovi.

Dodatne študije mutagenosti na nepredvideno sintezo DNA *in vitro/in vivo* pri podganah so bile negativne in nakazujejo, da latanoprost ne deluje mutageno. Študije kancerogenosti pri miših in podganah so bile negativne.

V študijah pri živalih niso ugotovili, da bi latanoprost imel kakšen vpliv na plodnost samcev ali samic. V študijah embriotoksičnosti pri podganah pri intravenskih odmerkih latanoprosta (5, 50 in 250

mikrogramov/kg/dan) niso ugotovili nobenih embriotoksičnih učinkov. Vendar je latanoprost v odmerkih 5 mikrogramov/kg/dan in več pri kuncih izzval embrioletalne učinke.

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

Teratogenega potenciala niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev klorid
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

In vitro študije so pokazale, da pri mešanju kapljic za oko, ki vsebujejo tiomersal, in zdravila Latanox, pride do precipitacije. Če se uporabljajo taka zdravila, mora med uporabo enih in drugih kapljic za oči preteči vsaj pet minut.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti: 2 leti
Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 4 tedni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Plastenko shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po prvem odprtju plastenke: shranjujte pri temperature do 25 °C. Štiri tedne po prvem odprtju je treba zdravilo zavreči, četudi ga niste porabili do konca.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

LDPE plastenka s HDPE navojno zaporko.

Ena plastenka vsebuje 2,5 ml raztopine kapljic za oko, kar ustreza približno 80 kapljicam raztopine.

Velikosti pakiranja: 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml in 6 × 2,5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.

Svilno 20
51000 Rijeka
Hrvaška

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

H/10/00880/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. oktober 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23. marec 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.3.2019