

## 1. IME ZDRAVILA

Latanoprost Actavis 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: benzalkonijev klorid 0,2 mg/ml.  
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 z zvišanim očesnim tlakom in pediatričnim glavkomom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Priporočljivo odmerjanje za odrasle (vključno s starejšimi):*

Priporočljiv odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan. Najboljši učinek dosežemo, če se zdravilo *Latanoprost Actavis* uporabi zvečer.

Zdravila *Latanoprost Actavis* 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.

#### Način uporabe

Kot pri vseh kapljicah za oko, je za zmanjšanje možnosti za sistemske absorpcije priporočljivo, da se solzni mešiček za eno minuto pritisne 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 se jih lahko ponovno vstavi.

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

#### *Pediatrična populacija:*

Zdravila *Latanoprost Actavis*, kapljice za oko se pri otrocih odmerja enako kot pri odraslih. Podatki za nedonošenčke (gestacijska starost manj kot 36 tednov) niso na voljo. Podatki v starostni skupini <1 leto (4 bolniki) so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Zdravilo *Latanoprost Actavis* 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 enega samega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo.

To spremembo v barvi oči so opažali predvsem pri bolnikih z mešano barvo šarenic, 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 opažali. Hitrost napredovanja pigmentacije šarenice se s časom zmanjšuje in je stabilna pet let. Učinka povečane pigmentacije v obdobju, daljšem od petih let, niso ovrednotili. V odprti, pet let trajajoči študiji o varnosti uporabe latanoprostja je pri 33 % bolnikov prišlo do razvoja pigmentacije šarenice (glejte poglavje 4.8). Sprememba barve šarenice je v večini primerov neznatna in pogosto ni klinično 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 opažali 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 v obolelih očesih rjava pigmentacija okrog zenice koncentrično širi proti periferiji, lahko pa celotna šarenica ali njeni deli postanejo bolj rjavkasti. Po prenehanju zdravljenja niso opažali nadaljnega povečevanja količine rjavega pigmenta v šarenici. V doslej opravljenih kliničnih preskušanjih to spreminjanje barve ni bilo povezano z nikakršnimi simptomi ali patološkimi spremembami.

Zdravljenje ni vplivalo na nevuse ali pege na šarenici. V kliničnih preskušanjih niso opažali 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 *Latanoprost Actavis* lahko nadaljuje. Vendar je bolnike treba redno spremljati in, če klinično stanje to zahteva, zdravljenje z zdravilom *Latanoprost Actavis* prekiniti.

Izkušnje z uporabo zdravila *Latanoprost Actavis* pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, pri glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu so omejene. Z uporabo zdravila *Latanoprost Actavis* ni nobenih izkušenj pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu aliočesnih vnetjih. Zdravilo *Latanoprost Actavis* 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 *Latanoprost Actavis* pri teh stanjih uporabljati previdno.

Na voljo so omejeni podatki iz raziskav o uporabi zdravila *Latanoprost Actavis* med perioperativnim obdobjem operacije katarakte. Pri teh bolnikih je treba zdravilo *Latanoprost Actavis* uporabljati previdno.

Poročali so o makularnih edemih (glejte poglavje 4.8), predvsem pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadnjo lečno ovojnico ali lečami v sprednjem prekatu, ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem (kot sta diabetična retinopatija in okluzija retinalne vene). Zdravilo *Latanoprost Actavis* je treba uporabljati previdno pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadnjo lečno ovojnico ali lečami v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Zdravilo *Latanoprost Actavis* je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi herpetični keratitis, in se ga ne sme uporabiti v primerih aktivnega herpes simpleks keratitisa ter pri bolnikih, ki imajo v anamnezi ponavljajoč se herpetični keratitis specifično povezan s prostaglandinskimi analogi.

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

Izkušnje z uporabo zdravila pri bolnikih z astmo so omejene, vendar so po uporabi zdravila po prihodu na tržišče 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.

Poročali so o periorbitalnih spremembah barve kože, večinoma pri japonskih bolnikih. Dosedanje izkušnje kažejo, da periorbitalne spremembe barve kože niso trajne in v nekaterih primerih lahko izginejo tudi med nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom *Latanoprost Actavis*.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in puhaste dlačice pri zdravljenem očesu in v okoliških področjih; te spremembe vključujejo povečanje dolžine, debeline, pigmentacije, števila trepalnic ali puhastih dlačic in rast trepalnic v napačni smeri. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

To zdravilo vsebuje benzalkonijev klorid, ki se običajno uporablja v očesnih zdravilih kot konzervans.. Izogibati se je treba stiku z mehкими kontaktnimi lečami, saj lahko te absorbirajo benzalkonijev klorid. Kontaktne leče je treba pred uporabo zdravila odstraniti in počakati najmanj 15 minut, preden se jih ponovno vstavi (glejte poglavje 4.2). Znano je, da benzalkonijev klorid povzroči obarvanje mehkih kontaktnih leč. Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroči pikčasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo in lahko povzroči draženje oči. Pri pogosti ali dogotrajni uporabi zdravila *Latanoprost Actavis* je treba skrbno spremljati bolnike s sindromom suhega očesa ali tiste s prizadeto roženico.

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o učinkovitosti in varnosti v starostni skupini < 1 leto (4 bolniki) je zelo malo (glejte poglavje 5.1). Podatkov za nedonošenčke (gestacijska starost manj kot 36 tednov) ni.

Za otroke v starosti od 0 do < 3 leta, ki imajo v glavnem PKG (primarni kongenitalni glavkom), ostaja zdravljenje prve izbire operacija (npr. trabekulotomija/goniotomija).

Dolgoročna varnost pri otrocih še ni ugotovljena.

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

Dokončni podatki o interakcijah zdravila niso na voljo.

Poročali so o paradoksnih povišanih intraokularnega tlaka po sočasni oftalmični uporabi dveh analogov prostaglandina. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali derivatov prostaglandina ni priporočljiva.

## Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

#### Nosečnost

Varnosti uporabe tega zdravila med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. Ima potencialno nevarne farmakološke učinke na potek nosečnosti, nerojenega otroka ali novorojenčka. Zato se zdravila *Latanoprost Actavis* med nosečnostjo ne sme uporabljati.

#### Dojenje

Latanoprost in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko, zato doječe ženske zdravila *Latanoprost Actavis* ne smejo uporabljati, ali pa morajo z dojenjem prenehati.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso bile izvedene.

Tako kot velja za druge pripravke za oči, lahko vkapanje kapljic za oči povzroči prehodno zamegljenost vida. Dokler ta učinek ne mine, pacient ne sme voziti ali upravljati s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki so razvrščeni 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neznana (ni možno oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Infekcijske in parazitke bolezni:</i>	
Neznana pogostnost:	herpetični keratitis
<i>Očesne bolezni:</i>	
Zelo pogosto:	povečana pigmentacija šarenice; blaga do zmerna hiperemija veznice, draženje očesa (pekoč občutek prisotnosti peska, srbenje, zbadanje in občutek prisotnosti tujka); spremembe trepalnic in puhastih dlačic (povečanje dolžine, debeline, pigmentacije in števila) (velika večina poročil se nanaša na japonsko populacijo)
Pogosto:	prehodne pikčaste erozije na epiteliju, večinoma brez simptomov; blefaritis; bolečine v očeh
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)
<i>Srčne bolezni:</i>	
Zelo redko:	poslabšanje angine pri bolnikih z že obstoječo boleznijo
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	
Redko:	astma, poslabšanje astme in dispneja
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Občasno:	kožni izpuščaj

Redko:	lokalizirana kožna reakcija na vekah; potemnitev palpebralne kože na vekah
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo redko:	bolečine v prsnem košu
Po prihodu zdravila na tržišče so spontano poročali o naslednjih neželenih učinkih	
Neznana pogostnost:	<i>Bolezni živčevja:</i> glavobol in omotica. <i>Očesne bolezni:</i> cista šarenice <i>Srčne bolezni:</i> palpitacije. <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i> mialgija; artralgija.

V zelo redkih primerih so med uporabo kapljic za oko, ki so vsebovale fosfate, pri nekaterih bolnikih z močno poškodovano roženico opazili kalcifikacijo roženice.

#### *Pediatrična populacija*

V dveh kratkoročnih kliničnih preskušanjih ( $\leq 12$  tednov), ki sta zajeli 93 (25 in 68) pediatričnih bolnikov, je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih; ugotovili niso nobenih novih neželenih učinkov. Podobni so bili tudi kratkoročni varnostni profili v različnih pediatričnih podskupinah (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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

Če bolnik pomotoma zaužije zdravilo *Latanoprost Actavis*, bi lahko bili koristni naslednji podatki: Ena plastenka vsebuje 125 mikrogramov latanoprost. Več kot 90 % latanoprost se presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Intravenska infuzija 3 mikrogramov/kg je pri zdravih prostovoljcih povzročila 200 krat višjo plazemsko koncentracijo kot je koncentracija med kliničnim zdravljenjem in 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 uporabi sedemkratnega kliničnega odmerka zdravila *Latanoprost Actavis*, danega lokalno v oči, pri bolnikih 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

Zdravilna učinkovina latanoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , je selektiven agonist prostanoidnega receptorja FP, ki povečuje odtekanje prekatne vodice in tako znižuje očesni tlak. Pri ljudeh se očesni tlak 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.

Preskušanja 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).

Ključne študije so pokazale, da je zdravilo *Latanoprost Actavis* 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, da se učinek latanoprost sešteva v kombinaciji z adrenergičnimi agonisti (dipivefrin), peroralnimi zaviralci karboanhidraze (acetazolamid) in vsaj delno sešteva 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 retinalne krvne žile.

Latanoprost med kratkotrajnim zdravljenjem pri človeku 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 dihalo.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost zdravila *Latanoprost Actavis* pri pediatričnih bolnikih, starih  $\leq 18$  let, so dokazali v 12-tedenski, dvojno maskirani klinični študiji latanoprost v primerjavi s timololom pri 107 bolnikih z diagnosticirano očesno hipertenzijo in pediatričnim glavkomom. Novorojenčki so morali imeti gestacijsko starost vsaj 36 tednov. Bolniki so prejeli ali latanoprost 0,005 % enkrat na dan ali timolol 0,5 % (ali fakultativno 0,25 % za preiskovance mlajše od 3 let) dvakrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo povprečno znižanje očesnega tlaka od izhodišča po 12 tednih študije. Povprečno znižanje očesnega tlaka je bilo v skupini z latanoprostom podobno kot v skupini s timololom. V vseh preučevanih starostnih skupinah (od 0 do  $< 3$  leta, od 3 do  $< 12$  let in od 12 do 18 let) je bilo povprečno znižanje očesnega tlaka po 12 tednih v skupini z latanoprostom podobno kot v skupini s timololom. Toda podatki o učinkovitosti v starostni skupini od 0 do  $< 3$  let temeljijo na le 13 bolnikih, ki so prejeli latanoprost in v klinični pediatrični študiji niso ugotovili pomembne učinkovitosti pri 4 bolnikih, ki so predstavljali starostno skupino od 0 do  $< 1$  leta. Podatkov za nedonošenčke (gestacijska starost manj kot 36 tednov) ni.

Znižanje očesnega tlaka je bilo v podskupini preiskovancev s primarnim kongenitalnim/infantilnim glavkomom (PKG) med prejemniki latanoprost in prejemniki timolola podobno. Rezultati v podskupini z drugimi boleznimi ("ne-PKG", npr. juvenilni glavkom z odprtim zakotjem, afakični glavkom) so bili podobni rezultatom v podskupini s PKG.

Vpliv na očesni tlak je bil opazen po prvem tednu zdravljenja (glejte graf) in se je ohranil med celotnim 12-tedenskim obdobjem študije, tako kot pri odraslih.

**Preglednica: Znižanje očesnega tlaka (mmHg) po 12 tednih glede na zdravilno učinkovino in izhodiščno diagnozo**

	<b>Latanoprost</b> <b>N = 53</b>	<b>Timolol</b> <b>N = 54</b>		
Izhodiščno povprečje (SN)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Sprememba od izhodiščnega povprečja po 12 tednih <sup>†</sup> (SN)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
Vrednost p v primerjavi s timololom	0,2056			
	<b>PKG</b> <b>N = 28</b>	<b>Ne-PKG</b> <b>N = 25</b>	<b>PKG</b> <b>N = 26</b>	<b>Ne-PKG</b> <b>N = 28</b>
Izhodiščno povprečje (SN)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Sprememba od izhodiščnega povprečja po 12 tednih <sup>†</sup> (SN)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Vrednost p v primerjavi s timololom	0,6957	0,1317		

SN: standardna napaka .

<sup>†</sup>Korigirana ocena na podlagi modela z analizo kovariance (ANCOVA).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

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.

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

Raziskave 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.

Latanoprost v obliki kisline se v očeh praktično ne presnavlja. Večina presnove poteka v jetrih. Pri človeku je plazemski razpolovni čas 17 minut. Glavna presnovka, 1,2-dinor- in 1,2,3,4-tetranor-presnovke, v raziskavah pri živalih kažeta le šibko biološko delovanje ali ga sploh nimata, izločata pa se predvsem z urinom.

### *Pediatrična populacija*

Pri 22 odraslih in 25 pediatričnih bolnikih (od rojstva do < 18 let starosti) z očesno hipertenzijo in glavkomom so opravili odprto farmakokinetično študijo koncentracije latanoprostanske kisline v plazmi. Vse starostne skupine so vsaj 2 tedna zdravili z latanoprostom 0,005 %, eno kapljico na dan v vsako oko. Sistemska izpostavljenost latanoprostanski kislini je bila pri otrocih v starosti od 3 do < 12 let v primerjavi z odraslimi približno 2-krat višja, pri otrocih v starosti < 3 leta pa 6-krat višja, toda široka meja varnosti za sistemske neželene učinke se je ohranila (glejte poglavje 4.9). Mediani čas do največje koncentracije v plazmi je bil v vseh starostnih skupinah 5 minut po odmerku. Mediani razpolovni čas eliminacije iz plazme je bil kratek (< 20 minut), podoben pri pediatrični in odrasli populaciji in v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročil kopičenja latanoprostanske kisline v sistemskem obtoku.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesno in sistemsko toksičnost latanoprostu so raziskovali pri več živalskih vrstah. Živali latanoprost praviloma dobro prenašajo. Varnostna meja do pojava sistemske toksičnosti je vsaj 1.000-kratnik kliničnega očesnega odmerka. 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 raziskavah pri živalih niso ugotovili, da bi latanoprost povzročal preobčutljivost.

Pri kuncih ali opicah niso opazili škodljivih vplivov na oči pri odmerkih do 100 mikrogramov/oko/dan (klinični odmerek je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Vendar se je pri opicah izkazalo, da latanoprost poveča 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 raziskavah kronične očesne toksičnosti so pri uporabi 6 mikrogramov latanoprostu/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<sub>2α</sub>, kar kaže, da gre za učinek, značilen za celotno skupino učinkovin.

Dodatne raziskave mutagenosti na nenačrtno sintezo DNK *in vitro/in vivo* pri podganah so bile negativne in nakazujejo, da latanoprost ne deluje mutageno. Raziskave kancerogenosti pri miših in podganah so bile negativne.

V raziskavah pri živalih niso ugotovili, da bi latanoprost imel kakšen vpliv na plodnost samcev ali samic. V študijah embriotoksičnosti pri podganah pri intravenskih odmerkih latanoprostu (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 povzročil učinke, ki so bili za zarodke smrtni.

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.

Niso ugotovili nikakršnega teratogenega potenciala.

## 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 *Latanoprost Actavis*, 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 temperaturi do 25 °C. Štiri tedne po prvem odprtju je treba zdravilo zavreči, četudi ga niste porabili do konca.

### **6.5 Vrsta obojnine 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 in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjördu  
Islandija

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

H/11/00878/001-003

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

Datum prve odobritve: 18.04.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 15.07.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.12.2014

