

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

**Latanoprost Unimed Pharma 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina**

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov latanoprost.

1 kapljica vsebuje približno 1,5 mikrogramov latanoprost.

Pomožne snovi z znanim učinkom: raztopina benzalkonijevega klorida 0,20 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna raztopina, skoraj brez delcev, s pH približno 6,6 in osmolalnostjo približno 288 mOsmol/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):*

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

Zdravila Latanoprost Unimed Pharma 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.

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 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:*

Zdravilo Latanoprost Unimed Pharma se pri pediatričnih bolnikih lahko uporablja v enakih odmerkih kot pri odraslih. Podatki za nedonošenčke (rojene pred 36. tednom nosečnosti) niso na voljo. Podatkov za starostno skupino pod 1 letom (4 bolniki) je zelo malo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe: okularna uporaba.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

Zdravilo Latanoprost Unimed Pharma 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 opazili predvsem pri bolnikih z mešano barvo šarenic, t.j. z modro-rjavo, sivo-rjavo, zeleno-rjavo in rumeno-rjavo. V študijah z latanoprostom se barva oči običajno začne spreminjati v prvih 8 mesecih zdravljenja, redkeje tekom drugega ali tretjega leta zdravljenja in ni bila opažena po četrtem letu zdravljenja. Stopnja napredovanja pigmentacije šarenice se zmanjšuje s časom 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 latanoprosta, 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 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. Običajno 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 opazili 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 opazili kopičenja pigmenta v trabekularnem mrežju ali kje drugje v sprednjem prekatu.

Pet let trajajoča klinična študija kaže, da povečana pigmentacija šarenice nima nobenih negativnih kliničnih posledic in zato se zdravljenje z zdravilom Latanoprost Unimed Pharma lahko nadaljuje, tudi če pride do pigmentacije šarenice. Vendar je bolnike treba redno spremljati in, če klinično stanje to zahteva, zdravljenje z zdravilom Latanoprost Unimed Pharma prekiniti.

Izkušnje z uporabo latanoprosta pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, pri glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu so omejene. Z uporabo latanoprosta ni izkušenj pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu ali pri očesnih vnetjih. Latanoprost 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 Unimed Pharma pri teh stanjih uporabljati previdno.

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

Zdravilo Latanoprost Unimed Pharma se mora uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo v anamnezi herpetični keratitis, treba pa se mu je izogibati v primerih aktivnega herpes simpleksa keratitisa in pri bolnikih, ki imajo v anamnezi ponavljajoč se herpetični keratitis povezan s prostaglandinskimi analogi.

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 Unimed Pharma 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.

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za iritis/uveitis se zdravilo Latanoprost Unimed Pharma 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 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 latanoprostom.

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.

Zdravilo Latanoprost Unimed Pharma vsebuje benzalkonijev klorid, ki se običajno uporablja v zdravilih za oči kot konzervans. Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroči pikčasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo in lahko povzroči draženje oči. Znano je, da benzalkonijev klorid povzroči obarvanje mehkih kontaktnih leč. Pri pogosti ali dolgotrajni uporabi zdravila Latanoprost Unimed Pharma je treba skrbno spremljati bolnike s sindromom suhega očesa ali tiste s prizadeto roženico. Kontaktne leče lahko absorbirajo benzalkonijev klorid. Pred uporabo zdravila Latanoprost Unimed Pharma jih je potrebno odstraniti in počakati najmanj 15 minut, preden se jih ponovno vstavi (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija:*

Podatkov o učinkovitosti in varnosti v starostni skupini pod 1 letom (4 bolniki) je zelo malo (glejte poglavje 5.1). Podatki o nedonošenčkih (rojenih pred 36. tednom nosečnosti) niso na voljo.

Pri otrocih, starih od 0 do manj kot 3 leta, ki imajo večinoma težave zaradi primarnega kongenitalnega glavkoma (PCG - Primary Congenital Glaucoma), ostaja kirurški poseg (npr. trabekulotomija/goniotomija) zdravljenje prvega izbora.

Dolgotrajna varnost pri otrocih še ni bila dokazana.

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

Dokončni podatki o interakcijah zdravila niso na voljo.

Poročali so o paradoksnih povišanjih 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 (glejte poglavje 5.3). Zato se zdravila Latanoprost Unimed Pharma med nosečnostjo ne sme uporabljati.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

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

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

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

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.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti:

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).

#### Infekcijske in parazitske bolezni:

*Neznana pogostnost:* Herpetični keratitis

#### Bolezni živčevja:

*Neznana pogostnost:* Glavobol, omotica.

#### Očesne bolezni:

*Zelo pogosti:* Povečana pigmentacija šarenice; blaga do zmerna hiperemija veznice, draženje oči (pekoč praskajoč občutek, srbenje, zbadanje in občutek tujka), spremembe trepalnic in puhaštih dlačic (podaljšanje, zadebelitev, potemnitev in povečanje števila) (velika večina poročil je o bolnikih japonske populacije).

*Pogosti:* Prehodne pikčaste erozije na epiteliju, večinoma brez simptomov; blefaritis; bolečine v očeh, fotofobija.

*Občasni:* Edem vek; suho oko; keratitis, zamegljen vid; konjunktivitis.

*Redki:* Iritis/uveitis (večina opisanih primerov je pri bolnikih s sočasnimi predispozicijskimi dejavniki); makularni edem; simptomatski edem in erozije roženice; periorbitalni edem; napačno usmerjene trepalnice, ki lahko povzročijo draženje oči; dodatna vrsta trepalnic ob odprtini Meibomovih žlez (distihiaza).

*Zelo redki:* Periorbitalne spremembe in spremembe veke, ki povzročijo poglobitev sulkusa očesne veke.

*Neznana pogostnost:* cista šarenice

*Srčne bolezni:*

*Zelo redki:* Nestabilna angina pectoris

*Neznana pogostnost:* Palpitacije

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:*

*Redki:* Astma, poslabšanje astme in dispneja.

*Bolezni prebavil:*

*Občasni:* Navzea, bruhanje.

*Bolezni kože in podkožja:*

*Občasni:* Izpuščaj.

*Redki:* Lokalizirana kožna reakcija na vekah; potemnitev palpebralne kože na vekah.

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:*

*Neznana pogostnost:* Mialgija, artralgija.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

*Zelo redki:* Bolečine v prsnem košu.

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.

*Opis izbranih neželenih učinkov*

Ni informacij.

*Pediatrična populacija*

V dveh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih (do 12 tednov), ki sta vključevali 93 (25 in 68) pediatričnih bolnikov, je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih, pri tem pa niso ugotovili nobenih novih neželenih učinkov. Kratkotrajni varnostni profili v različnih pediatričnih podskupinah so si bili prav tako podobni (glejte poglavje 5.1). Neželena učinka, ki sta se pri pediatrični populaciji pojavila pogosteje kot pri odraslih, sta: 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 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

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

Če bolnik pomotoma zaužije zdravilo Latanoprost Unimed Pharma, 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 mikrograme/kg je pri zdravih prostovoljcih povzročila 200 krat višjo srednjo plazemsko koncentracijo kot jo dosežemo pri kliničnem zdravljenju in 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 latanoprost, dan lokalno v oči, pri bolnikih z zmerno bronhialno astmo ni povzročil bronhokonstrikcije.

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila Latanoprost Unimed Pharma, mora biti zdravljenje simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, analogi prostaglandina

Oznaka ATC: S01EE01

#### Mehanizem delovanja

Učinkovina latanoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , je selektiven agonist prostanoidnega receptorja FP, ki povečuje odtekanje prekatne vodice in tako znižuje očesni tlak. Pri človeku se začne očesni tlak nižati približno tri do štiri ure po vnosu, največji učinek pa doseže po osmih do dvanajstih 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 človeku poročali tudi o povečani odtočni zmoglosti (zmanjšanju upora proti odtekanju).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Ključne raziskave so pokazale, da je latanoprost učinkovit 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 antagonistami 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 vodice ne vpliva pomembno. Ni ugotovljeno, da bi latanoprost kakorkoli vplival na krvno-očesno bariero.

V kliničnem odmerku uporabljeni latanoprost pri opicah ni vplival na intraokularni pretok krvi oz. je bil ta vpliv zanemarljiv. Vendar se lahko med topikalnim 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 kratkotrajnim zdravljenjem pri človeku ni povzročil pronicanja fluoresceina v zadnji prekat psevdofakičnih oči.

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

#### *Pediatrična populacija:*

Učinkovitost latanoprostu pri pediatričnih bolnikih, starih  $\leq 18$  let, se je pokazala v 12-tedenski dvojno slepi klinični študiji latanoprostu v primerjavi s timololom pri 107 bolnikih z diagnozo očesne hipertenzije in otroškega glavkoma. Novorojenčki so morali biti rojeni vsaj po 36. tednih nosečnosti. Bolniki so prejeli 0,005 % latanoprostu enkrat na dan ali 0,5 % timolola (ali po izbiri 0,25 % za osebe, mlajše od 3 let) dvakrat na dan. Primarni končni cilj je bil povprečno znižanje očesnega tlaka (IOP - intraocular pressure) v 12. tednu študije glede na izhodišče. Povprečno znižanje očesnega tlaka je bilo v skupinah z latanoprostom in timololom podobno. V vseh preučevanih starostnih skupinah (0 do  $< 3$  let, 3 do  $< 12$  let in 12 do 18 let starosti) je bilo povprečno znižanje očesnega tlaka v 12. tednu v skupini z latanoprostom podobno, kot v skupini s timololom. Vendar temeljijo podatki o učinkovitosti v starostni skupini 0 do  $< 3$  let starosti na samo 13 bolnikih za latanoprost. Pri 4 bolnikih, ki so predstavljali starostno skupino 0 do  $< 1$  leta starosti pa klinična pediatrična študija ni pokazala pomembne učinkovitosti. Podatkov pri nedonošenčkih (rojenih pred 36. tednom 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)	
p – vrednost proti timololu	0,2056			
	PCG N=28	Ne-PCG N=25	PCG 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)
p – vrednost proti timololu	0,6957	0,1317		

SN: standardna napaka

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti



### Absorpcija

Latanoprost (molekulska masa 432,58) je izopropilni ester in je neaktivna oblika predzdravila, ki postane biološko aktivna po hidrolizi v kislino latanoprosta.

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

### Porazdelitev

Raziskave pri človeku kažejo, da se največja koncentracija v prekatni vodici 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

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

### *Pediatrična populacija:*

Odprto 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 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 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. Večji odmerki latanoprosta, 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 latanoprosta/oko/dan so še ugotovili, da izzove povečanje palpebralne fisure.

Učinek je reverzibilen in se pojavi ob odmerkih, večjih od klinično uporabljenih. Pri človeku 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,  
raztopina benzalkonijevega klorida,  
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339a),  
brezvodni natrijev hidrogenfosfat (E339b),  
klorovodikova kislina za uravnavanje pH,  
natrijev hidroksid za uravnavanje pH,  
voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Raziskave *in vitro* so pokazale, da pride pri mešanju kapljic za oko, ki vsebujejo tiomersal in latanoprost do precipitacije.

Če bolnik uporablja takšna zdravila, mora med uporabo kapljic za oči preteči vsaj pet minut.

### **6.3 Rok uporabe**

2 leti

Po odprtju plastenke: 28 dni

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

Originalno zaprta plastenka: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju plastenke: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne uporabljajte dlje kot 28 dni po prvem odprtju plastenke.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Polietilenska plastenka s kapalnikom, polipropilensko zaporko s polietilenskim varnostnim obročem in nalepko. Plastenke so v kartonastih škatlah z dodanim navodilom za uporabo za uporabnika.

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

Pakiranje: 1 x 2.5 ml,  
3 x 2.5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **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**

UNIMED PHARMA, spol. s r.o. Orišková 11, 821 05, Bratislava, Slovaška

Tel.: +421 2 4333 3786

Fax: +421 2 4363 8743

e-mail: unimedpharma@unimedpharma.sk

www.unimedpharma.eu

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

H/13/00879/001-002

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

Datum prve odobritve: 19.03.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 23.07.2015

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

19. 5. 2022