

1. IME ZDRAVILA

Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 50 mikrogramov latanopropa.

2,5 ml plastenka kapljic za oko vsebuje 125 mikrogramov latanopropa.

Pomožna snov: 0,2 mg benzalkonijevega klorida/ml kapljic za oko.

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

Zmanjšanje povečanega tlaka v očesu pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje: okularna uporaba

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 Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko uporabi zvečer.

Zdravila Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko 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 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.

Otroci in mladostniki:

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zato uporaba zdravila Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Latanoprost kapljice za oko lahko postopoma spremenijo barvo oči, ker povečajo količino rjavega pigmenta v šarenici. Pred začetkom zdravljenja je bolnike treba 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 šarenice, t.j. z modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo ali 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 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 latanoprost je pri 33 % bolnikov prišlo do razvoja pigmentacije šarenice (glejte poglavje 4.8). Sprememba barve šarenice je v večini primerov rahla 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, ne pa povečanja števila melanocitov. Ponavadi se rjava pigmentacija okrog zenice koncentrično širi proti periferiji v obolenih 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 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. Petletne klinične izkušnje kažejo, da povečana pigmentacija šarenice nima nobenih negativnih kliničnih posledic in če pride do pigmentacije šarenice se zdravljenje z latanoprostom lahko nadaljuje. Vendar je bolnike treba redno spremljati in, če klinično stanje to zahteva, zdravljenje z latanoprostom prekiniti.

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

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

Poročali so o makularnih edemih (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 vene očesne mrežnice). Latanoprost 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 latanoprost 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 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 pri trepalnicah so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Zdravilo Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko vsebuje benzalkonijev klorid, ki se v oftalmoloških izdelkih pogosto uporablja kot konzervans. Poročali so, da lahko benzalkonijev klorid povzroči točkasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo in draženje oči, znano pa je tudi, da povzroči razbarvanje mehkih kontaktnih leč. Pri pogosti ali dolgotrajni uporabi zdravila Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko pri bolnikih s suhim očesom ali pri stanjih kjer je roženica prizadeta je zato potreben skrben nadzor. Kontaktne leče lahko absorbirajo benzalkonijev klorid, zato jih je treba pred uporabo zdravila Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko odstraniti in počakati najmanj 15 minut, preden se jih ponovno vstavi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Poročali so o paradoksnih povečanjih intraokularnega tlaka po sočasni oftalmični uporabi dveh prostaglandinskih analogov. Zato se uporabe dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali derivatov prostaglandina ne priporoča.

4.6 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 (glejte poglavje 5.3). Zato se latanoprost med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni nujno potrebno, ko so koristi za mater večje od vsakršnega tveganja za otroka.

Dojenje:

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Latanoprost Arrow 50 mikrogramov/ml kapljice za oko ima le majhen ali zmeren 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 ta ne izgine, 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 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 ob 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 neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, o katerih so poročali po prihodu zdravila na tržišče, niso znane.

Razpredelnica 1: neželeni učinki

Vrsta organskega sistema	Zelo pogosto ($\geq 1/10$)	Pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)	Zelo redko ($< 1/10.000$)	Ni znano (iz podatkov, ki so na razpolago, ni mogoče oceniti)
Srčne bolezni					poslabšanje angine pri bolnikih z že obstoječo boleznijo	palpitacije
Bolezni živčevja						glavobol omotica
Očesne bolezni	povečana pigmentacija šarenice blaga do zmerna hiperemija veznice, draženje očesa (pekoč občutek, 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)	prehodne pikčaste erozije na epiteliju večinoma brez simptomov blefaritis bolečine v očeh	edem vek suhe oči keratitis zamegljen vid konjunktivitis	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 odprtni Meibomovih žlez (distihiaza)		cista šarenice
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				astma poslabšanje astme dispneja		
Bolezni kože in podkožja			kožni izpuščaj	lokalizirana kožna reakcija na vekah potemnitev palpebralne kože na vekah		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						mialgija artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					bolečine v prsnem košu	

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

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

Če bolnik pomotoma zaužije latanoprost, 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 v oči bolnikov z zmerno bronhialno astmo latanoprost ni povzročil bronhokonstrikcije.

Zdravljenje:

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 zmanjšuje tlak v očesu. Pri ljudeh se tlak v očesu začne zmanjševati približno tri do štiri ure po aplikaciji, največji učinek pa je dosežen po osmih do dvanajstih urah. Zmanjšanje 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 latanoprost učinkovit, 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 antagonisti 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 krvne žile v mrežnicah.

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 dihala.

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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesno in sistemsko toksičnost latanoprosta 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 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 raziskave mutagenosti na nenačrtno sintezo DNA *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 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 povzročil učinke, ki so bili za zarodke usodni.

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 teža plodov.

Niso ugotovili nikakršnega teratogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

In vitro študije so pokazale, da pri mešanju kapljic za oko, ki vsebujejo tiomersal, in kapljic za oko, ki vsebujejo latanoprost, 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

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 4 tedne

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Plastenko shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5 ml LDPE vsebnik z zaporko s kapalko, HDPE navojno zaporko in LDPE prekrivno zaščito, ki je ni možno odpreti brez vidnih poškodb.

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

Velikosti pakiranja: 1 x 2,5 ml kapljic za oko, 3 x 2,5 ml kapljic za oko, 6 x 2,5 ml kapljic za oko.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way
Stevenage, Hertfordshire
SG1 4SZ
Velika Britanija

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

5363-I-1485/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

4. 5. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2011