

1. IME ZDRAVILA

Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml kapljic za oko vsebuje 50 mikrogramov latanoprost.

2,5-mililitrska plastenka kapljic za oko vsebuje 125 mikrogramov latanoprost.

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje: očesna uporaba.

Priporočeno odmerjanje za odrasle (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočen odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan. Učinek je najboljši, če se zdravilo Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko uporablja zvečer.

Zdravilo Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko se ne sme uporabljati več kot enkrat na dan, ker je dokazano, da pogostejša uporaba zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka.

Če bolnik izpusti en odmerek, mora zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom kot ponavadi.

Kot pri vseh kapljicah za oko se za zmanjšanje možnosti sistemske absorpcije priporoča, 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 lahko ponovno vstavijo.

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

Otroci

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih nista dokazani. Zato uporaba zdravila Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko pri otrocih in mladostnikih ni priporočena.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za katerokoli sestavino zdravila Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kapljice za oko, ki vsebujejo latanoprost, lahko s povečanjem količine rjavega pigmenta v šarenici postopoma spremenijo barvo oči. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike sezniniti z možnostjo, da se jim 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, tj. 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 s časom zmanjšuje in je stabilna pet let. Učinka povečane pigmentacije v obdobju, daljšem od petih let, niso ovrednotili. V odprti študiji varnosti latanoprost, ki je trajala pet let, se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Sprememba barve šarenice je v večini primerov neznatna in pogosto ni klinično opazna. Pojavila se je pri od 7 do 85 % bolnikov z mešano barvo šarenice, najpogosteje 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 so bile spremembe redke.

Sprememba barve je posledica povečane vsebnosti melanina v melanocitih strome šarenice in ne povečanja števila melanocitov. Značilno je, da se rjava pigmentacija širi okoli roba zenice koncentrično proti zunanjemu delu šarenice obolelega očesa, lahko pa celotna šarenica ali njeni deli postanejo bolj rjavkasti. Po prenehanju zdravljenja niso opazili nadaljnjega povečanja 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 pigmentne pege na šarenici. V kliničnih preskušanjih niso opazili kopičenja pigmenta v trabekularnem mrežu ali kje drugje v sprednjem prekatu. Petletne klinične izkušnje kažejo, da povečana pigmentacija šarenice nima nobenih negativnih kliničnih posledic in če nastopi pigmentacija šarenice, se zdravljenje z latanoprostom lahko nadaljuje. Vendar je treba bolnike redno spremljati in, če klinično stanje to upravičuje, opustiti zdravljenje z latanoprostom.

Izkušenj z uporabo latanoprost pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, pri glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu je malo. Z uporabo latanoprost ni nobenih izkušenj pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu, očesnih vnetjih ali prirojenem glavkomu. Latanoprost ne učinkuje ali malo učinkuje na zenico, vendar ni izkušenj pri akutnih napadih glavkoma z zaprtim zakotjem. Dokler ne bo na voljo več izkušenj, se pri teh boleznih priporoča previdna uporaba latanoprost.

Na voljo je majhno število podatkov 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 lečami v sprednjem prekatu, ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem (kot sta diabetična retinopatija in okluzija retinalne vene). Latanoprost 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 uporabi latanoprost pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli herpetični keratitis, je potrebna previdnost, medtem ko se zdravilo ne sme uporabljati pri bolnikih z aktivnim herpes simpleks keratitisom in pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli ponavljajoči se herpetični keratitis, specifično povezan z analogi prostaglandina.

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

Izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih z astmo je malo, 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 voljo 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 da so v nekaterih primerih celo izginile kljub nadaljevanju zdravljenja z latanoprostom.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in puhaste dlačice pri zdravljnem očesu in na bližnjih predelih; te spremembe vključujejo podaljšanje, odebelitev, povečano pigmentacijo in zgostitev trepalnic ali puhastih dlačic ter rast trepalnic v napačni smeri. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Zdravilo Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko vsebuje benzalkonijev klorid, ki se pogosto uporablja kot konzervans v oftalmičnih zdravilih. Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča točkasto keratopatijo in/ali toksično ulcerativno keratopatijo, da lahko draži oko in povzroči spremembo barve mehkih kontaktnih leč. Med pogosto ali podaljšano uporabo zdravila Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko pri bolnikih s suhimi očmi in boleznimi, ki prizadenejo roženico, je potrebno pozorno spremljanje. Kontaktne leče lahko absorbirajo benzalkonijev klorid, zato jih je treba pred aplikacijo zdravila Lavanost 50 mikrogramov/ml kapljice za oko odstraniti, po 15 minutah pa jih bolnik lahko ponovno vstavi (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dokončni podatki o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili 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 priporočena.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kakor velja za druge pripravke za oko, lahko vkapanje kapljic za oko povzroči prehodno zamegljenost vida. Dokler ta ne mine, bolniki ne smejo voziti ali uporabljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov je povezana z očmi. V odprti petletni študiji varnosti latanoprost se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Drugi z očmi povezani neželeni učinki so večinoma prehodni in se pojavijo neposredno po uporabi odmerka.

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 pogostost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana pogostost: herpetični keratitis

Bolezni živčevja

Neznana pogostost: glavobol, omotica

Očesne bolezni

Zelo pogosti: povečana pigmentacija šarenice; blaga do zmerna hiperemija veznice, draženje očesa (pekoč občutek, zrnat občutek, srbenje, zbadanje in občutek tujka v očesu); spremembe trepalnic in dlačic (podaljšanje, odebelitev, povečana pigmentacija in zgostitev) (velika večina poročil se nanaša na japonske bolnike).

Pogosti: prehodne pikčaste erozije na epiteliju, večinoma brez simptomov; blefaritis; bolečina v očesu

Občasni: edem očesne veke; suho oko; keratitis; zamegljen vid; konjunktivitis

Redki: iritis/uveitis (večina poročil se nanaša na bolnike s sočasnimi predispozicijskimi dejavniki); makularni edem; simptomatski edem in erozije roženice; periorbitalni edem; napačno usmerjene trepalnice, ki včasih povzročijo draženje očesa; dodatna vrsta trepalnic na izvodilih Meibomovih žlez (distihiaza)

Neznana pogostost: cista šarenice

Srčne bolezni

Zelo redki: poslabšanje angine pectoris pri bolnikih z že obstoječo boleznijo

Neznana pogostost: palpitacije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: astma, poslabšanje astme in dispneja

Bolezni kože in podkožja

Občasni: kožni izpuščaj

Redki: lokalizirana kožna reakcija na vekah; potemnitev kože na vekah

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostost: mialgija, artralgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo redki: bolečina v prsnem košu

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki prevelikega odmerjanja

Razen draženja oči in hiperemije veznice niso znani nobeni drugi očesni neželeni učinki v primeru prevelikega odmerjanja latanoprost.

Če bolnik pomotoma zaužije latanoprost, bodo morda koristne naslednje informacije: Ena plastenka 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, vročinske oblike in znojenje. Opicam so latanoprost infundirali intravensko v odmerkih do 500 mikrogramov/kg brez pomembnih učinkov na srce in ožilje.

Intravensko dajanje latanoprost je bilo pri opicah povezano s prehodno bronhokonstrikcijo. Vendar pri uporabi sedemkratnega kliničnega odmerka latanoprost, danega lokalno v oči, pri bolnikih z zmerno bronhialno astmo latanoprost ni povzročil bronhokonstrikcije.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja latanoprost 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

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, učinek pa je največji po osmih do dvanajstih urah. Znižanje tlaka se ohrani najmanj 24 ur.

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).

Ključne študije so pokazale, da je latanoprost učinkovit, če se uporablja samostojno. Poleg tega so opravili tudi klinična preskušanja, v katerih so preučili njegovo uporabo 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 (dipivalil epinefrin) in peroralnimi zaviralci karboanhidraze (acetazolamid) ter vsaj delno sešteva v kombinaciji s holinergičnimi agonisti (pilocarpin).

Klinična preskušanja so pokazala, da latanoprost nima pomembnega vpliva na nastajanje prekatne vodice. Niso ugotovili, 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 so ugotovili, da kronično zdravljenje oči z latanoprostom pri opicah po ekstrakapsularni ekstrakciji leče ni vplivalo na retinalne krvne žile.

Med kratkotrajnim zdravljenjem psevdofakičnih bolnikov latanoprost ni povzročil prehajanja fluoresceina v zadnji prekat.

Ugotovili so, da latanoprost v kliničnih odmerkih nima nobenih pomembnih farmakoloških učinkov na srce in ožilje ali dihala.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

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

Kislina latanoprost se v očeh praktično ne presnavlja; presnova večinoma poteka v jetrih. Pri ljudeh je razpolovni čas v plazmi 17 minut. Glavna presnovka, 1,2-dinor in 1,2,3,4-tetranor, v študijah pri živalih kažeta šibko biološko delovanje ali ga sploh nimata, izločata pa se predvsem v urin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesno in sistemsko toksičnost latanoprost so raziskovali pri več živalskih vrstah. Živali latanoprost praviloma dobro prenašajo. Varnostna meja do pojava sistemske toksičnosti je vsaj 1000-kratnik kliničnega očesnega odmerka. Pri neanesteziranih opicah, ki so latanoprost dobivale intravensko v velikih odmerkih (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 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 študijah kronične očesne toksičnosti so pri uporabi 6 mikrogramov latanoprost/oko/dan ugotovili tudi, da povzroči povečanje palpebralne fisure. Ta učinek je reverzibilen in se pojavi pri odmerkih, večjih od kliničnih odmerkov. Pri ljudeh tega učinka niso opazili.

Za latanoprost so ugotovili, da ne povzroča sprememb pri preskusu bakterijskih povratnih mutacij, preskusu 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 $F_{2\alpha}$, kar kaže, da gre za učinek, značilen za celotno skupino učinkovin (»razredni učinek«).

Dodatne študije mutagenosti na nenačrtno sintezo DNK *in vitro/in vivo* pri podganah so bile negativne in kažejo, da latanoprost nima mutagenega potenciala. Študije kancerogenosti pri miših in podganah so bile negativne.

V študijah pri živalih niso ugotovili, da bi latanoprost imel vpliv na plodnost samcev ali samic. V študijah embriotoksičnosti pri podganah pri intravenskih odmerkih latanoprost (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.

Teratogenega potenciala niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Študije *in vitro* so pokazale, da ob sočasni uporabi latanoprost in kapljic za oko s tiomersalom nastane oborina. Če se uporabljajo taka zdravila, mora med uporabo enih in drugih kapljic za oko preteči vsaj pet minut.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti: 3 leta

Rok uporabnosti po odprtju vsebnika: 4 tedne

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi od 2°C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Plastenko shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5-mililitrska plastenka iz LDPE s kapalko, navojni pokrovček iz HDPE in pokrovček iz LDPE, ki omogoča evidentiranje odprtja.

Ena plastenka vsebuje 2,5 ml raztopine, 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

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET 5363-I-2402/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET 26.11.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA 15.4.2012