

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LATAPRES 50 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine kapi za oko sadrži 50 mikrograma latanoprost.

Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid 0,2 mg/ml, fosfat 8,77 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna, sterilna vodena otopina s pH od $6,7 \pm 0,1$ i osmolalnosti između 260 i 330 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom.

Smanjenje povišenog intraokularnog tlaka u pedijatrijskih bolesnika s povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukomom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući i starije):

Preporuča se primjena jedne kapi jedanput dnevno u bolesno oko. Optimalan učinak postiže se ako se latanoprost primjeni navečer.

Latanoprost se ne smije koristiti češće od jedanput dnevno. Učestalijom primjenom umanjuje se učinak lijeka na snižavanje intraokularnog tlaka.

Ako se propusti jedna terapijska doza, liječenje se nastavlja sljedećom redovitom dozom.

Kontaktne leće treba ukloniti prije ukapavanja kapi za oko, a mogu se ponovno staviti nakon 15 minuta.

Ako se primjenjuje više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, lijekove treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

Pedijatrijska populacija:

Latanoprost kapi za oko mogu se primijeniti u pedijatrijskih bolesnika u istoj dozi kao i u odraslih. Nema podataka za nedonoščad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana). Vrlo su ograničeni podaci o primjeni u djece mlađe od godinu dana (4 bolesnika) (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

Primijeniti jednu kap u bolesno oko jedanput na dan.

Kao i kod drugih kapi za oko, a u svrhu smanjenja moguće sustavne apsorpcije, preporuča se pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog očnog kuta (okluzija suznih točkica) u trajanju od jedne minute. To se treba učiniti odmah nakon ukapavanja svake kapi.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Latanoprost može postupno promijeniti boju očiju povećavajući količinu smeđeg pigmenta u šarenici. Prije početka liječenja potrebno je upozoriti bolesnika na mogućnost trajne promjene boje očiju. Jednostrano liječenje može uzrokovati trajnu heterokromiju.

Ovaj se učinak uglavnom viđa u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, zeleno-smeđe i žuto-smeđe. Ispitivanja s latanoprostom pokazala su da do promjene boje očiju obično dolazi tijekom prvih 8 mjeseci liječenja, rijetko tijekom druge ili treće godine liječenja, a nakon četvrte godine liječenja nije zabilježena. Brzina progresije pigmentacije šarenice smanjuje se s vremenom i stabilna je poslije pet godina. Učinak povećane pigmentacije nakon pet godina nije se ispitivao. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju sigurnosti latanoprosta, u 33 % bolesnika došlo je do pigmentacije šarenice (vidjeti dio 4.8.). U većini slučajeva promjena boje šarenice je blaga te se često klinički ne primijeti. Učestalost ove promjene u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama kreće se od 7 do 85%, a najveća je u skupini bolesnika sa žuto-smeđim šarenicama. U bolesnika s homogeno plavim očima nisu utvrđene promjene, a u bolesnika s homogeno sivim, zelenim ili smeđim očima promjene se rijetko vide.

Promjena boje nastaje kao posljedica povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima šarenice, a ne zbog povećanog broja melanocita. Smeđa pigmentacija se tipično širi koncentrično od zjenice prema periferiji zahvaćenog oka, ali i cijela šarenica ili njezini dijelovi mogu postati jače smeđe obojeni. Nakon prekida liječenja nije utvrđen daljnji porast količine smeđeg pigmenta u šarenici. U svim do sada provedenim kliničkim ispitivanjima navedena promjena nije povezana s niti jednim simptomom ili patološkom promjenom.

Liječenje latanoprostom nije utjecalo na nevuse niti pjegice u području šarenice. Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećeno nakupljanje pigmenta u području trabekularne mreže, niti u drugim dijelovima prednje očne sobice. Na temelju petogodišnjeg kliničkog iskustva, povećana pigmentacija šarenice nije pokazala bilo kakve negativne kliničke posljedice te se liječenje može nastaviti i kad se takva pigmentacija pojavi. Međutim, takve bolesnike je potrebno redovito pratiti te, ukoliko to zahtijeva kliničko stanje, daljnje liječenje latanoprostom se može prekinuti.

Iskustvo s primjenom latanoprosta u kroničnom glaukomu zatvorenog kuta, glaukomu otvorenog kuta u bolesnika s pseudofakijom te u pigmentnom glaukomu je nedostatno. Nema iskustva s primjenom latanoprosta kod upalnog i neovaskularnog glaukoma ili upalnih stanja oka. Latanoprost ima neznatan ili nikakav učinak na zjenicu, ali nije poznato kako djeluje kod akutnog napada glaukoma zatvorenog kuta. Stoga se preporučuje oprez prilikom primjene latanoprosta u tim stanjima, dok se ne stekne više iskustva.

Ograničeni su podaci o primjeni latanoprosta tijekom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. Preporuča se oprez kod primjene latanoprosta u takvih bolesnika.

Latanoprost treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom herpetičkog keratitisa te ga treba izbjegavati u slučajevima aktivnog herpes simpleks keratitisa i u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpetičkog keratitisa specifično povezanog s analozima prostagladina.

Pojava makularnog edema (vidjeti dio 4.8.) najčešće je zabilježena u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudofakijom i oštećenjem stražnje kapsule leće ili leće u prednjoj očnoj sobici te u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što su dijabetička retinopatija i okluzija retinalnih vena). Stoga latanoprost treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudofakijom i oštećenjem stražnje kapsule leće ili leće u prednjoj očnoj sobici te u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

U bolesnika s poznatim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, latanoprost se mora primjenjivati s oprezom.

Iskustvo s primjenom latanoprosta u astmatičara je ograničeno, no zabilježeni su slučajevi egzarcebacije astme i/ili dispneje tijekom postmarketinškog praćenja. Bolesnike s astmom je potrebno liječiti uz oprez dok se ne prikupi dovoljno odgovarajućih podataka (vidjeti dio 4.8.).

Primjećena je i periorbitalna diskoloracija kože, uglavnom opisana kod bolesnika japanskog podrijetla. Dosadašnja iskustva pokazuju da promjena boje nije trajna te da se u nekim slučajevima povlači još tijekom liječenja latanoprostom.

Liječenje latanoprostom može dovesti do postupnih promjena trepavica i velus dlačica liječenog oka i okolnih područja; te promjene uključuju povećanu duljinu, debljinu, pigmentaciju i povećan broj velus dlačica liječenog oka ili trepavica te krivi smjer rasta trepavica. Promjene na trepavicama povlače se nakon prekida liječenja.

Ovaj lijek sadrži 0,0058 mg benzalkonijevog klorida u svakoj kapi što odgovara 0,2 mg/ml. Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Bolesnike treba uputiti na uklanjanje kontaktnih leća prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća (vidjeti dio 4.2.).

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Na temelju dostupnih, ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece u usporedbi s odraslima. Općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju.

Ovaj lijek sadrži 0,254 mg fosfata u svakoj kapi što odgovara 8,77 mg/ml (vidjeti dio 4.8.).

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u dobroj skupini do 1 godine (4 bolesnika) su vrlo ograničeni (vidjeti dio 5.1.). Nisu dostupni podaci za nedonoščad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana). U djece u dobi do 3 godine, koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma (PCG, od engl. *primary congenital glaucoma*), kirurški zahvat (trabekulotomija/goniotomija) ostaje terapija izbora. Još nije utvrđena sigurnost dugotrajne primjene u djece.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu dostupni definitivni podaci o interakcijama s drugim lijekovima.

Zabilježeni su slučajevi paradoksalnog povišenja intraokularnog tlaka nakon istodobne primjene u oko dvaju analoga prostaglandina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena dvaju ili više prostaglandina, njihovih analoga ili derivata.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka tijekom trudnoće nije utvrđena. Budući da postoji potencijalno štetan farmakološki učinak na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče, latanoprost se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

S obzirom da se latanoprost i njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčino mlijeko, latanoprost se ne smije primjenjivati u dojilja ili dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da latanoprost ima učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao i drugi pripravci za oči, primjena latanoprostova može uzrokovati prolazno zamrućenje vida. Do nestanka navedenih simptoma, bolesnici ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Većina nuspojava odnosi se na poremećaje oka. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju sigurnosti latanoprostova, u 33 % ispitanika došlo je do pigmentacije šarenice (vidjeti dio 4.4.). Drugi poremećaji oka uglavnom su prolazni i javljaju se prilikom primjene doze lijeka.

Tabelarni prikaz nuspojava

Nuspojave su kategorizirane prema organskom sustavu i učestalosti pojavljivanja kako slijedi:

vrlo često	(≥1/10)
često	(≥1/100 i <1/10)
manje često	(≥1/1000 i <1/100)
rijetko	(≥1/10 000 i <1/1000)
vrlo rijetko	(<1/10 000)
nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100, < 1/10	Manje često ≥ 1/1000, < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000, < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000
Infekcije i infestacije				herpetički keratitis* [§]	
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja*; omaglica*		
Poremećaji oka	Povećana pigmentacija šarenice; blaga do umjerena konjuktivalna hiperemija; iritacija oka (osjećaj pijeska u očima, svrbež, bockanje i osjećaj stranog tijela); promjene trepavica i velus dlačica (postaju duže, deblje, tamnije i brojnije)	Površinski točkasti keratitis, najčešće bez simptoma; blefaritis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis*	Edem vjeđa; suhoća oka; keratitis*; zamagljen vid; makularni edem, uključujući cistoidni makularni edem*; uveitis*	Iritis*; edem rožnice*; erozija rožnice; periorbitalni edem; trihijaza*; distihijaza; cista na šarenici* [§] ; lokalizirana reakcija kože vjeđa; tamnjenje palpebralne kože vjeđa; konjuktivalni pseudo-pemfigoid* [§]	Periorbitalne promjene i promjene kapaka koje dovode do produbljivanja pregiba kapka (sulkus)
Srčani poremećaji			Angina pektoris; palpitacije*		Nestabilna angina
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja			Astma*, dispneja*	Pogoršanje astme	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Pruritus	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mijalgija*; artralgija*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol u prsimu*		

*nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište

Šučestalost nuspojave procijenjena je koristeći zakon broja tri "The Rule of three"

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje u svom sastavu imaju fosfate.

Opis odabranih nuspojava

Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja (≤ 12 tjedana) koji su uključivali 93 (25 i 68) pedijatrijska bolesnika, sigurnosni profil je bio sličan onome u odraslih osoba te nisu zabilježene nove nuspojave. Sigurnosni profili kratkotrajne primjene kod različitih pedijatrijskih podskupina također su bili slični (vidjeti dio 5.1.). Nuspojave češće zabilježene u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle osobe su nazofaringitis i pireksija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Osim iritacije oka i hiperemije očne spojnice, nisu poznate druge očne nuspojave kod predoziranja latanoprostom.

Kod slučajne ingestije latanoprostata korisni su slijedeći podaci: jedna bočica kapi za oko sadrži 125 mikrograma latanoprostata. Više od 90 % metabolizira se tijekom prvog prolaza kroz jetru.

Kod primjene intravenske infuzije od 3 mikrograma/kg latanoprostata u zdravim dobrovoljaca, srednja koncentracija lijeka u plazmi bila je 200 puta veća nego tijekom kliničkih ispitivanja, a nije uzrokovala nikakve simptome. Infuzija 5,5-10 mikrograma/kg latanoprostata uzrokovala je mučninu, abdominalnu bol, omaglicu, umor, valove vrućine i znojenje. U majmuna, intravenska infuzija latanoprostata u dozi do 500 mikrograma/kg nije dovela do značajnijih kardiovaskularnih posljedica.

Intravenska primjena latanoprostata u majmuna povezana je s prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, u bolesnika s umjerenom bronhijalnom astmom lokalna primjena latanoprostata u oko u dozama sedam puta većim od terapijskih nije inducirala bronhokonstrikciju.

U slučaju predoziranja latanoprostom liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici), analozi prostaglandina, ATK oznaka: S01EE01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci:

Djelatna tvar latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni prostanoid FP receptor agonist koji snižava intraokularni tlak, pospješujući otjecanje očne vodice. Sniženje intraokularnog tlaka u čovjeka nastupa tri do četiri sata nakon primjene lijeka i maksimalan učinak postiže se nakon osam do dvanaest sati. Očni tlak ostaje snižen tijekom najmanje sljedeća 24 sata.

Ispitivanja na životinjama i ljudima pokazala su da je glavni mehanizam djelovanja povećano uveoskleralno otjecanje, iako su u čovjeka pokazane i promjene u sustavu otjecanja (zbog smanjenog otpora pri otjecanju).

Klinička djelotvornost i sigurnost:

Ključna ispitivanja su pokazala da je latanoprost učinkovit kao monoterapija. Dodatno su provedena i klinička ispitivanja s kombiniranim terapijom. Ona uključuju ispitivanja koja pokazuju da je latanoprost učinkovit u kombinaciji s beta-adrenergičkim antagonistima (timolol). Kratkotrajna ispitivanja u trajanju 1-2 tjedna ukazuju na aditivni učinak latanoprosta u kombinaciji s adrenergičkim agonistima (dipivalil epinefrin), oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) te na barem djelomični aditivni učinak u kombinaciji s kolinergičkim agonistima (pilocarpin).

Klinička ispitivanja su pokazala da latanoprost nema značajan učinak na stvaranje očne vodice. Latanoprost nema utjecaja na krvno-vodenu barijeru.

Ispitivanje na majmunima pokazalo je da latanoprost ima vrlo mali ili zanemariv učinak na cirkulaciju krvi u oku kada se koristi u terapijskoj dozi. Međutim, pri lokalnoj primjeni može se pojaviti blaga do umjerena konjunktivna ili episkleralna hiperemija.

Kronično liječenje oka latanoprostom u majmuna koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji leća, nije utjecalo na retinalne krvne žile, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

Latanoprost tijekom kratkotrajne terapije nije uzrokovao propuštanje fluoresceina u stražnji segment oka u bolesnika s pseudofakijom.

Latanoprost u terapijskim dozama nema značajnih farmakoloških učinaka na kardiovaskularni ili respiratori sustav.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost latanoprosta u pedijatrijskih bolesnika do 18 godina starosti dokazana je u dvostrukom slijepom kliničkom ispitivanju usporedbe latanoprosta u odnosu na timolol, u trajanju od 12 tjedana u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukom. Novorođenčad je bila gestacijske dobi od najmanje 36 tjedana. Bolesnici su primali latanoprost 0,005 % jedanput na dan ili timolol 0,5% (ili 0,25 % za ispitane mlađe od 3 godine) dva puta na dan. Primarni ishod učinkovitosti bilo je srednje smanjenje intraokularnog tlaka (IOT) u odnosu na početnu vrijednost u 12. tjednu ispitivanja. Srednje vrijednosti smanjenja IOT-a u skupinama koje su primale latanoprost i timolol bile su slične. U svim dobnim skupinama koje su sudjelovale u ispitivanju (0 do 3 godine, 3 do 12 godina i 12 do 18 godina) srednja vrijednost smanjenja IOT-a u 12. tjednu u skupini koja je primala latanoprost je bila slična kao u skupini koja je primala timolol. Međutim, podaci o učinkovitosti u dobroj skupini do 3 godine odnose se samo na 13 bolesnika koji su primali latanoprost, a relevantna učinkovitost nije dokazana u kliničkom pedijatrijskom ispitivanju s 4 bolesnika u dobi do 1 godine. Nema podataka za nedonoščad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana).

Smanjenje IOT-a među ispitanicima u podskupini s primarnim kongenitalnim / infantilnim glaukom (PCG) bilo je slično između grupe koja je primala latanoprost i grupe koja je primala timolol. Podskupina bez primarnog kongenitalnog glaukoma (npr. juvenilni glaukom otvorenog kuta, glaukom s afakijom) imala je slične rezultate kao podskupina s primarnim kongenitalnim glaukom.

Učinak na IOT bio je vidljiv nakon prvog tjedna liječenja te se održavao kroz 12 tjedana ispitivanja, kao i kod odraslih osoba (vidjeti tablicu).

Tablica: Smanjenje intraokularnog tlaka (mm Hg) u 12.tjednu prema skupinama s aktivnim liječenjem i početnim dijagnozama

	Latanoprost N= 53	Timolol N=54		
Srednja početna vrijednost (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Srednja promjena od početne vrijednosti nakon 12 tjedana [†] (SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
<i>p</i> -vrijednost vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Ne-PCG N=25	PCG N=26	Ne-PCG N=28
Srednja početna vrijednost (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Srednja promjena od početne vrijednosti nakon 12 tjedana [†] (SE)	-5,9 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -vrijednost vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardna greška (prema engl. *standard error*)

PCG – primarni kongenitalni glaukom (prema engl. *primary congenital glaucoma*)

[†]Procjena prema ANCOVA modelu (analiza kovarijance)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Latanoprost (molekularna masa 432,58) je inaktivni predlijek u obliku izopropil estera, ali nakon hidrolize u kiselini postaje biološki aktivran.

Predlijek se dobro apsorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se za vrijeme prolaska kroz rožnicu. Klinička ispitivanja u ljudi su pokazala da se vršna koncentracija u očnoj vodici postiže dva sata nakon lokalne primjene. Nakon lokalne primjene u majmuna, latanoprost se raspodjeljuje prvenstveno u prednji segment oka, u konjunktive i vjeđe. Samo minimalna količina lijeka dospijeva u stražnji segment oka.

Distribucija

Volumen distribucije u ljudi nakon intravenske primjene je $0,16 \pm 0,02$ L/kg, a 0.36 L/kg nakon okularne primjene. Kiselina latanoprosta može se mjeriti u očnoj vodici prva četiri sata, te u plazmi samo unutar prvog sata, od lokalne primjene lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Praktički nema metabolizma kiseline latanoprosta u oku. Glavni metabolizam se događa u jetri. Poluvrijeme života u ljudskoj plazmi iznosi 17 minuta. U ispitivanju na životinjama uočeno je da glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor metaboliti, imaju nikakvu ili vrlo slabu biološku aktivnost i izlučuju se prvenstveno u urinu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičko ispitivanje otvorenog tipa koncentracije latanoprostne kiseline u plazmi provedeno je u 22 odraslih i 25 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 18. godine života) s povišenim očnim tlakom i glaukom. Sve dobne skupine su liječene latanoprostom 0,005%, jedna kap na dan u svako oko u trajanju od minimalno 2 tjedna. Sistemska izloženost latanoprostnoj kiselini bila je otprilike 2 puta veća u djece u dobroj skupini od 3 do 12 godina starosti i 6 puta veća u djece u dobroj skupini do 3 godine starosti u usporedbi s odraslim osobama, no uz široku granicu sigurnosti s obzirom na sustavne nuspojave (vidjeti dio 4.9.). Srednje vrijeme za postizanje vršne koncentracije bilo je 5 minuta nakon primjene u svim dobnim skupinama. Srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme bilo je

kratko (< 20 minuta), slično u pedijatrijskih i odraslih bolesnika i nije rezultiralo nakupljanjem latanoprostne kiseline u sustavnoj cirkulaciji u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Očna i sistemska toksičnost latanoprostu ispitivana je u nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se općenito dobro podnosi, s granicom sigurnosti između terapijske očne doze i sistemske toksičnosti od najmanje 1000 puta. Visoke doze latanoprostu, oko 100 puta veće nego terapijske doze/kg tjelesne težine, primjenjene intravenski neanesteziranim majmunima dovele su do ubrzanja disanja, vjerojatno odražavajući kratkotrajnu bronhokonstrikciju. U ispitivanjima na životinjama latanoprost nije pokazao sposobnost da izaziva preosjetljivost.

Pri dozama sve do 100 mikrograma/oko/dan, u kunića i majmuna nisu primijećeni toksični učinci na oko (terapijska doza je približno 1,5 mikrograma u oko na dan). Međutim, pokazano je da latanoprost povećava pigmentaciju šarenice u majmuna.

Čini se da je mehanizam povećane pigmentacije stimulacija stvaranja melanina u melanocitima šarenice bez uočenih proliferativnih promjena. Promjene boje šarenice mogu biti trajne.

U ispitivanjima kronične očne toksičnosti, primjena latanoprostu u dozi od 6 mikrograma/oko/dan je pokazala da uzrokuje povećanje palpebralne fisure. Ta pojava je reverzibilna i javlja se pri dozama višim od terapijskih. Nije primijećen sličan učinak u ljudi.

Latanoprost je pokazao negativne rezultate u ispitivanjima reverzne mutacije u bakterija, genske mutacije u limfomima miševa i ispitivanjima mikronukleusa u miševa. Aberacije kromosoma pronađene su u *in vitro* ispitivanjima s ljudskim limfocitima. Slični učinci primijećeni su i kod prostaglandina F_{2α}, prirodnog prostaglandina, što upućuje na učinak cijele skupine.

Dodatna ispitivanja mutagenosti na *in vitro/in vivo* neplaniranoj DNK sintezi u štakora bila su negativna i ukazuju na to da latanoprost nema mutageni potencijal. Ispitivanja karcinogeneze na miševima i štakorima bila su negativna.

Nisu pronađeni nikakvi učinci latanoprostu na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na životinjama. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora nije primijećena embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanoprostu (5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan). Međutim, u dozama 5 mikrograma/kg/dan i većima, latanoprost je imao embrioletalan učinak u kunića. Doza od 5 mikrograma/kg/dan (otprilike 100 puta veća od kliničkedaže) uzrokovala je značajnu embrioletalnu toksičnost, u vidu povećane incidencije kasne resorpcije i pobačaja, kao i smanjene težine fetusa.

Nije primijećen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev klorid
voda, pročišćena
benzalkonijev klorid

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro ispitivanja su utvrdila precipitaciju u slučaju miješanja latanoprolata s kapima za oči koje sadrže tiomersal. U slučaju korištenja oba lijeka potreban je vremenski razmak od najmanje pet minuta između njihove primjene.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine
Nakon prvog otvaranja: 28 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice: čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Nakon otvaranja bočice: čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 prozirna bočica s prozirnim plastičnim umetkom za kapanje i s bijelim plastičnim zatvaračem s 2,5 ml otopine.

Veličina pakiranja:
1 x 2,5 ml

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-676962456

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25.02.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. lipnja 2020.