

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lapovis 50 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost (1 kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (4,6 mg/ml) kao pufer.

Dinatrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (11,95 mg/ml) kao pufer.

Benzalkonijev klorid (0,2 mg/ml) kao konzervans.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra i bezbojna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli (uključujući i starije):*

Preporučena terapijska doza je jedna kap u bolesno oko, jednom dnevno. Optimalan učinak postiže se ako se Lapovis primjeni navečer.

Latanoprost se ne smije primjenjivati više od jedanput dnevno jer je primijećeno da češća primjena umanjuje pozitivan učinak lijeka na snižavanje intraokularnog tlaka.

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Lapovis se može koristiti u pedijatrijskoj populaciji u istim dozama kao i u odraslih. Nema podataka za nedonošćad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana). Vrlo su ograničeni podaci o primjeni u djece mlađe od godinu dana (vidjeti dio 5.1.).

##### Način primjene

Primijeniti jednu kap u bolesno oko jedanput dnevno.

Kao i kod drugih kapi za oko, da bi se smanjila moguća sistemska apsorpcija, preporuča se pritisnuti suznu vrećicu u području medijalnog očnog kuta (okluzija suznih točkica) u trajanju od jedne minute. To je potrebno napraviti odmah nakon ukapavanja svake kapi.

Kontaktne leće moraju se odstraniti prije ukapavanja kapi za oko, te se mogu ponovno staviti nakon 15 minuta.

U slučaju primjene više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, lijekove treba primijeniti s razmakom od najmanje pet minuta.

#### **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 upotrebi**

Promjene pigmentacije šarenice

Latanoprost može s vremenom uzrokovati promjenu boje očiju, povećavajući količinu smeđeg pigmenta u šarenici (irisu). Prije početka liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost trajne promjene boje očiju. Unilateralna primjena može rezultirati trajnom heterokromijom.

Promjena boje očiju najčešće se događa kod pacijenata s miješanim bojama u šarenici, kao što su plavo-smeđa, sivo-smeđa, žuto-smeđa i zeleno-smeđa. U ispitivanjima s latanoprostom promjene su se obično pojavile u prvih 8 mjeseci liječenja, rijetko u drugoj ili trećoj godini liječenja, a nisu zabilježene nakon četvrte godine liječenja. Brzina progresije pigmentacije u šarenici smanjuje se s vremenom te se stabilizira kroz pet godina. Učinak povećane pigmentacije nakon pet godina nije se ispitivao. U otvorenom 5-godišnjem ispitivanju sigurnosti primjene latanopropa, u 33% bolesnika došlo je do pigmentacije šarenice (vidjeti dio 4.8.). U većini slučajeva promjena boje šarenice bila je blaga te često klinički neopažena. Incidencija u pacijenata s miješanom bojom šarenice je 7 do 85%, s najvećom incidencijom u skupini bolesnika sa žuto-smeđim šarenicama. U pacijenata s homogenom plavom bojom šarenice nisu utvrđene promjene, a u pacijenata s homogenom sivom, zelenom ili smeđom bojom šarenice, promjena boje viđena je rijetko.

U dugoročnom opservacijskom pedijatrijskom ispitivanju u kojem su se procjenjivale hiperpigmentacijske promjene u oku među bolesnicima s pedijatrijskim glaukomom, tamnjenje boje šarenice i lokalizirana pigmentacija šarenice u neznatno većem opsegu opaženi su u skupini bolesnika izloženoj latanoprostu u odnosu na skupinu koja nije bila izložena (vidjeti dio 5.1.).

Promjena boje događa se kao rezultat povećanog sadržaja melanina u stromi melanocita šarenice, a ne kao posljedica povećanog broja melanocita. Obično se smeđi pigment oko zjenice širi koncentrično prema periferiji u zahvaćenom oku, ali ponekad cijela šarenica ili samo neki njezini dijelovi mogu postati više smeđi. Nakon prekida liječenja nije utvrđen daljnji porast količine smeđeg pigmenta u šarenici. Navedena promjena nije povezana s nijednim kliničkim simptomom ili patološkom promjenom u kliničkim ispitivanjima provedenim do danas.

Liječenje latanoprostom nije utjecalo na nevuse niti pjegice u području šarenice. Nakupljanje pigmenta u području trabekularne mreže ili u drugim dijelovima prednje očne komore nije zabilježeno u kliničkim ispitivanjima. 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. Ipak, takve bolesnike je potrebno redovito pratiti te, ako to klinička situacija zahtjeva, daljnje liječenje latanoprostom se može prekinuti.

Iskustva primjene latanopropa u bolesnika s kroničnim glaukomom zatvorenog kuta, glaukomom otvorenog kuta kod pacijenata s pseudofakijom te u pacijenata s pigmentnim glaukomom su ograničena. Nema iskustva s primjenom latanopropa 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 kod takvih bolesnika preporučuje oprez dok se ne stekne više iskustva.

Ograničeni su podaci o primjeni latanoprosta tijekom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. Latanoprost se u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Lapovis se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom herpetičkog keratitisa te se mora izbjegavati u slučajevima aktivnog herpes simpleks keratitisa i u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpetičkog keratitisa specifično povezanog s analozima prostaglandina.

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 komori 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 komori te u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

U bolesnika s poznatim predisponirajućim rizičnim faktorima za razvoj iritisa/uveitisa, latanoprost treba primjenjivati s oprezom.

Iskustvo s primjenom latanoprosta u astmatičara je ograničeno, no slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike s astmom je potrebno liječiti uz oprez dok se ne stekne odgovarajuće iskustvo (vidjeti dio 4.8.).

Primijećena je i periorbitalna diskoloracija kože, uglavnom opisana u populaciji Japanaca. Dosadašnje iskustvo je pokazalo da diskoloracija kože nije trajna te se u nekih bolesnika dogodio reverzibilan proces još tijekom liječenja s latanoprostom.

Latanoprost može dovesti do postupnih promjena trepavica i velus dlačica na liječenom oku i okolnim područjima. Te promjene uključuju povećanu duljinu, debljinu, pigmentaciju i povećan broj trepavica ili dlačica te rast trepavica u pogrešnom smjeru. Promjene na trepavicama su reverzibilne nakon prekida liječenja.

#### *Konzervans*

Lapovis sadrži benzalkonijev klorid koji se uobičajeno rabi kao konzervans u proizvodima za liječenje oka. Na temelju dostupnih ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece u usporedbi s odraslima. Međutim, općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju. Benzalkonijev klorid je zabilježen kao uzrok iritacije oka, simptoma 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.

#### *Kontaktne leće*

Budući da meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja, treba ih ukloniti prije primjene lijeka Lapovis, ali se mogu ponovno staviti nakon 15 minuta (vidjeti dio 4.2.).

#### Pedijatrijska populacija

Vrlo su ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u djece mlađe od godinu dana (vidjeti dio 5.1.). Nema podataka za nedonošćad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana).

U djece u dobi od 0 do < 3 godine koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma, kirurški zahvat (npr. trabekulotomija/goniotomija) ostaje prva linija liječenja.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Konačni podaci o interakcijama s drugim lijekovima nisu dostupni.

Zabilježeni su slučajevi paradoksalnog povišenja očnog tlaka nakon istodobne oftalmičke primjene 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 latanoprost u trudnoći nije utvrđena. Primjena u trudnoći potencijalno može imati štetan farmakološki učinak na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče. Zbog svega navedenog Lapovis se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

##### Dojenje

S obzirom da latanoprost i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko, latanoprost se ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili se dojenje mora 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 na strojevima

Lapovis malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao i kod primjene drugih lijekova za oči, primjena latanoprost može uzrokovati prolazno zamućenje vida. Do nestanka navedenih simptoma, bolesnici ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

##### Tablični popis nuspojava

Prema učestalosti nuspojave možemo kategorizirati u vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ) te nuspojave nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Organski sustav             | Vrlo često<br>$\geq 1/10$ | Često<br>$\geq 1/100$ i $< 1/10$ | Manje često<br>$\geq 1/1000$ i $< 1/100$ | Rijetko<br>$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ | Vrlo rijetko<br>$< 1/10\ 000$ |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| Infekcije i infestacije     |                           |                                  |                                          | herpetički keratitis*§                   |                               |
| Poremećaji živčanog sustava |                           |                                  | glavobolja*, omaglica*                   |                                          |                               |
| Poremećaji oka              | povećana pigmentacija     | površinski točkasti              | edem vjeđa; suhoća oka;                  | iritis*; edem rožnice*;                  | periorbitalne promjene i      |

| Organski sustav                                      | Vrlo često<br>≥ 1/10                                                                                                                                                                                                     | Često<br>≥ 1/100 i < 1/10                                                            | Manje često<br>≥ 1/1000 i < 1/100                                                          | Rijetko<br>≥ 1/10 000 i < 1/1000                                                                                                                                                        | Vrlo rijetko<br>< 1/10 000                                           |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                                      | šarenice; blaga do umjerena konjunktivalna hiperemija; iritacija oka (osjećaj pijeska u očima, svrbež, bockanje i osjećaj stranog tijela); promjene trepavica i velus dlačica (postaju duže, deblje, tamnije i brojnije) | keratitis, najčešće bez simptoma; blefaritis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis* | keratitis*; zamagljen vid; makularni edem, uključujući cistoidni makularni edem*; uveitis* | erozija rožnice; periorbitalni edem; trihijaza*; distihijaza; cista na šarenici*§; lokalizirana reakcija kože vjeđa; tamnjenje palpebralne kože vjeđa; konjuktivalni pseudo-pemfigoid*§ | promjene kapaka koje dovode do produbljivanja pregiba kapka (sulkus) |
| Srčani poremećaji                                    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      | angina pectoris; palpitacije*                                                              |                                                                                                                                                                                         | nestabilna angina                                                    |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      | astma*, dispneja*                                                                          | pogoršanje astme                                                                                                                                                                        |                                                                      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      | osip                                                                                       | pruritus                                                                                                                                                                                |                                                                      |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      | mijalgija*; artralgiya*                                                                    |                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Poremećaji probavnog sustava                         |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      | mučnina*, povraćanje*                                                                      |                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                      | bol u prsima*                                                                              |                                                                                                                                                                                         |                                                                      |

\*nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište

§ učestalost nuspojave procijenjena je koristeći zakon broja tri “The Rule of three”

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

#### Pedijatrijska populacija

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja ( $\leq 12$  tjedana), koja su uključivala 93 (25 i 68) pedijatrijskih bolesnika, sigurnosni profil je bio sličan onome u odraslih te nisu uočene nove nuspojave. Kratkotrajni sigurnosni profili u različitim pedijatrijskim podskupinama također su bili slični (vidjeti dio 5.1.). Nuspojave koje su češće primijećene u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle su nazofaringitis i pireksija.

U dugoročnom opservacijskom pedijatrijskom ispitivanju u koje je bilo uključeno 115 bolesnika, sigurnosni profil bio je dosljedan s onim zabilježenim u prethodnim pedijatrijskim ispitivanjima i nisu identificirani novi štetni događaji (vidjeti dio 5.1.).

#### 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi

Osim iritacije oka i konjunktivalne hiperemije, nisu poznate druge očne nuspojave kod predoziranja lijekom Lapovis.

#### Liječenje

Kod slučajnog gutanja lijeka Lapovis sljedeće informacije mogle bi biti korisne: jedna bočica kapi za oči sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% se metabolizira tijekom prvog prolaza kroz jetru. Nakon intravenske infuzije od 3 mikrograma/kg latanoprost u zdravih dobrovoljaca srednja koncentracija lijeka u plazmi bila je 200 puta veća nego tijekom kliničkih ispitivanja, a nije uzrokovala nikakve simptome. Infuzija od 5,5 do 10 mikrograma/kg latanoprost uzrokovala je mučninu, bol u abdomenu, omaglicu, umor, nalete vrućine i znojenje. U majmuna, intravenska infuzija u dozi do 500 mikrograma/kg nije dovela do značajnijih kardiovaskularnih posljedica.

Intravenska primjena latanoprost u majmuna bila je povezana s prolaznom bronhokonstrikcijom. Ipak, kod pacijenata s umjerenom bronhalnom astmom, latanoprost nije uzrokovao bronhokonstrikciju kada je primijenjen lokalno u oko u dozama sedam puta većima od uobičajenih.

U slučaju predoziranja lijekom Lapovis 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 je prostaglandinski  $F_{2\alpha}$  analog, selektivni agonist prostanoide FP receptora koji snižava intraokularni tlak, pospješujući otjecanje očne vodice. Sniženje intraokularnog tlaka u čovjeka nastupa tri do četiri sata nakon primjene lijeka, a maksimalan učinak postiže se 8 do 12 sati nakon primjene. Očni tlak ostaje snižen tijekom najmanje sljedeća 24 sata.

Ispitivanja na životinjama i ljudima pokazala su da je glavni mehanizam djelovanja lijeka povećano uveoskleralno otjecanje, iako je u ljudi primijećeno i olakšanje otjecanja očne vodice (zbog smanjenog otpora otjecanja).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna ispitivanja su pokazala da je latanoprost učinkovit kao monoterapija. Uz to, provedena su i klinička ispitivanja koja su ispitivala kombiniranu terapiju. Ona uključuju ispitivanja koja pokazuju da je latanoprost učinkovit u kombinaciji s beta-adrenergičnim antagonistima (timolol). Kratkotrajna ispitivanja u trajanju 1- 2 tjedna pokazuju aditivni učinak latanopropa u kombinaciji s adrenergičkim agonistima (dipivalil epinefrin), oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) te barem djelomični aditivni učinak u kombinaciji s kolinergičkim agonistima (pilocarpin).

Klinička ispitivanja su pokazala da latanoprost nema značajan utjecaj na stvaranje očne vodice. Latanoprost nema utjecaj 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, može se pojaviti blaga do umjerena konjunktivalna ili episkleralna hiperemija tijekom lokalne primjene.

Kronična primjena latanopropa na oči majmuna, kojima su odstranjene leće ekstra kapsularno, ne utječe na retinalne krvne žile što je utvrđeno fluorescinskom angiografijom.

Latanoprost nije uzrokovao prodiranje fluoresceina u stražnji segment oka pri kratkotrajnoj primjeni u bolesnika s pseudofakijom.

Latanoprost u terapijskim dozama nema značajan farmakološki utjecaj na kardiovaskularni ili respiratorni sustav.

U objavljenom ispitivanju o glaukomu iz UK-a (*United Kingdom Glaucoma Treatment Study, UKGTS*), randomiziranom, trostruko maskiranom, placebo kontroliranom ispitivanju, procjenjivana je djelotvornost kapi za oči s latanoprostom (50 mikrograma/ml) u očuvanju vidnog polja u 516 bolesnika s novodijagnosticiranim blagim do umjerenim glaukomom otvorenog kuta (OAG). Pedeset i devet bolesnika (25,6%; 95% CI 20,1 – 31,8) u skupini koja je primala placebo imalo je pogoršanje vidnog polja koje odgovara glaukomu u usporedbi s 35 bolesnika (15,2%; 95% CI 10,8 – 20,4) u skupini koja je primala latanoprost ( $p=0,006$ ), što je povezano sa smanjenjem IOT-a u odnosu na početnu vrijednost za 3,8 mmHg u skupini koja je primala latanoprost i 0,9 mmHg u skupini koja je primala placebo (nakon prilagođavanja prijenosa posljednjih zabilježenih vrijednosti (engl. *Last observation carried forward*)). Vrijeme do prvog pogoršanja bilo je značajno dulje u skupini koja je primala latanoprost u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prilagođeni HR 0,44; 95% CI 0,28 – 0,69;  $p=0,0003$ ). Unatoč prijevremenom prekidu ispitivanja nakon privremene analize na temelju primarnog ishoda vremena do događaja i mogućih ograničenja visokog gubitka bolesnika iz praćenja, ispitivanje je pokazalo da je smanjenje IOT-a s latanoprostom odgodilo pogoršanje vidnog polja u nekih bolesnika s blagim do umjerenim glaukomom otvorenog kuta.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost latanopropa u pedijatrijskih bolesnika u dobi do 18 godina je dokazana 12-tjednim, dvostruko-slijepim kliničkim ispitivanjem latanopropa u usporedbi s timololom u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukomom. Novorođenčad je bila gestacijske dobi od najmanje 36 tjedana. Bolesnici su primali 0,005%-tni latanoprost jedanput na dan ili 0,5%-tni timolol (ili 0,25%-tni za bolesnike mlađe od 3 godine) dvaput na dan. Primarna mjera ishoda djelotvornosti je bila srednja vrijednost smanjenja intraokularnog tlaka (IOT) od početne vrijednosti do 12. tjedna ispitivanja. Srednje vrijednosti smanjenja IOT-a u skupinama na latanoprostu i timololu su bile slične. Za sve ispitivane dobne skupine (0 do <3 godine, 3 do <12 godina i 12-18 godina), srednja vrijednost smanjenja IOT-a u 12. tjednu u skupini na latanoprostu je bila slična onoj u skupini na timololu. Ipak, podaci o djelotvornosti u dobnoj skupini od 0 do <3 godine su se temeljili na samo 13 bolesnika za latanoprost, a ispitivanja na 4 bolesnika u dobnoj skupini od 0 do <1 godine

također nisu pokazala relevantnu djelotvornost u kliničkom pedijatrijskom ispitivanju. Nema dostupnih podataka za nedonošćad (manje od 36 tjedana gestacijske dobi).

Smanjenja IOT-a između ispitanika u podskupini s primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom (PCG), bila su slična između skupine na latanoprostu i timololu. Podskupina bez PCG-a (npr. juvenilni glaukom otvorenog kuta, glaukom s afakijom) je imala slične rezultate kao PCG podskupina.

Učinak na intraokularni tlak je bio vidljiv nakon prvog tjedna liječenja (vidjeti tablicu) te se održao kroz 12 tjedana studije, kao i u odraslih.

**Tablica: Smanjenje IOT-a (mm Hg) u 12. tjednu prema skupinama s aktivnim liječenjem i početnim dijagnozama**

|                                                                 | Latanoprost<br>N=53 |                | Timolol<br>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)    |                |
| p-vrijednost vs. timolol                                        | 0,2056              |                |                 |                |
|                                                                 | PCG<br>N=28         | Ne-PCG<br>N=25 | PCG<br>N=26     | Ne-PCG<br>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) | -5,90 (0,98)        | -8,66 (1,25)   | -5,34 (1,02)    | -6,02 (1,18)   |
| p-vrijednost vs. timolol                                        | 0,6957              | 0,1317         |                 |                |

SE: standardna pogreška (engl. *Standard Error*, SE)

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

†Procjena prema ANCOVA modelu (analiza kovarijance)

Ustrojena su dva dugoročna neintervencijska (NI) ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) kako bi se opisala stopa incidencije hiperpigmentacijskih promjena oka tijekom ukupno 10 godina praćenja, kombiniranjem podataka prikupljenih tijekom trogodišnjeg trajanja ispitivanja i produženog sedmogodišnjeg praćenja među pedijatrijskim bolesnicima s glaukomom ili povišenim IOT-om. Ukupno je 115 bolesnika prebačeno iz matičnog ispitivanja te su oni bili dio cijele analizirane skupine bolesnika (FAS). Bolesnici prikladni za sudjelovanje u ispitivanju (< 18 godina) kategorizirani su u 3 skupine: 76 u skupini koja je primala latanoprost (neprekidno liječenje latanoprostom tijekom  $\geq 1$  mjeseca); 1 bolesnik u skupini koja je primala analoge prostaglandina (PGA) koji ne uključuju latanoprost (neprekidno liječenje PGA-om koji ne uključuje latanoprost tijekom  $\geq 1$  mjeseca) i 38 bolesnika u skupini koja nije bila izložena PGA-u (nisu bili neprekidno liječeni PGA-om tijekom  $\geq 1$  mjeseca). Rezultati ispitivanja pokazali su da su hiperpigmentacijske promjene oka opažene samo u malom broju bolesnika u obje liječene skupine s većom stopom u skupini izloženoj latanoprostu u odnosu na skupinu koja nije bila izložena PGA-u. Stope hiperpigmentacije trepavica bile su 4,5 % u skupini koja je bila izložena latanoprostu u odnosu na 0 % u skupini koja nije bila izložena PGA-u, a stope hiperpigmentacije šarenice bile su 6,0 % u skupini koja je bila izložena latanoprostu u odnosu na 3,0 % u skupini koja je nije bila izložena PGA-u. Stope incidencije (po 100 bolesnik-godina) hiperpigmentacijskih promjena u oku bile su niske i usporedive u obje liječene skupine: produžavanje trepavica 2,53 naspram 3,35, hiperpigmentacija šarenice 0,92 naspram 0,42 i hiperpigmentacija trepavica: 0,69 naspram ništa.

Nije bilo ozbiljnih štetnih događaja (SAE) za koje se smatralo da su povezani s liječenjem u sklopu ispitivanja. Većina zabilježenih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (TEAE) bila je unutar klasifikacije organskih sustava za poremećaje oka i bili su uglavnom blagi i češće su zabilježeni u skupini koja je bila izložena latanoprostu u odnosu na skupinu koja nije bila izložena PGA-u. Nisu

utvrđeni klinički značajni sigurnosni problemi ili novi sigurnosni problemi / različite učestalosti štetnih događaja u usporedbi s postojećim sigurnosnim profilom. Općenito, stope sigurnosnih ishoda opaženih u ovom ispitivanju usporedive su sa stopama štetnih događaja zabilježenih u prethodnim pedijatrijskim ispitivanjima.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Latanoprost (molekularna masa 432,58) je inaktivni predlijek u obliku izopropil estera, ali nakon hidrolize u kiselinu postaje biološki aktivan. 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 je  $0,16 \pm 0,02$  l/kg. Kiselina latanoprostna može se mjeriti u očnoj vodici prva četiri sata, te u plazmi samo unutar prvog sata, od lokalne primjene lijeka.

### Biotransformacija i eliminacija

Kiselina latanoprostna se praktički uopće ne metabolizira u oku. Glavni metabolizam se odvija u jetri. Poluvijek života u plazmi je 17 minuta u ljudi. Glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, ne pokazuju nikakvu ili vrlo slabu biološku aktivnost u ispitivanjima na životinjama i izlučuju se primarno urinom.

### *Pedijatrijska populacija*

Otvoreno farmakokinetičko ispitivanje koncentracija latanoprostne kiseline provedeno je u 22 odrasla te u 25 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od rođenja do 18. godine života), s povišenim očnim tlakom i glaukomom. Sve dobne skupine liječene su s jednom kapi 0,005%-tnog latanoprostna u oba oka, jednom dnevno tijekom razdoblja od najmanje 2 tjedna. Sustavna izloženost latanoprostnoj kiselini bila je približno 2 puta veća u dobnoj skupini od 3 do 12 godina te 6 puta veća u djece mlađe od 3 godine u odnosu na odrasle, no uz široku granicu sigurnosti s obzirom na sustavne nuspojave (vidjeti dio 4.9.). Medijan vremena postizanja vršne koncentracije bio je 5 minuta nakon doziranja u svim dobnim skupinama. Medijan poluvremena eliminacije iz plazme bio je kratak (<20 minuta), slično u pedijatrijskih i odraslih bolesnika te nije rezultirao nakupljanjem latanoprostne kiseline u sustavnoj cirkulaciji u stanju dinamičke ravnoteže.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost latanoprostna za oko i sistemska toksičnost ispitivane su na nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se uglavnom dobro podnosi s granicom sigurnosti između terapijske doze za oko i sistemske toksičnosti koja iznosi najmanje 1000 puta. Visoke doze latanoprostna, otprilike 100 puta veće od terapijske doze/kg tjelesne težine, primijenjene intravenski neanesteziranim majmunima dovele su do ubrzanja disanja, vjerojatno odražavajući kratkotrajnu bronhospazmu. U ispitivanjima na životinjama, latanoprost nije pokazao sposobnost izazivanja reakcija preosjetljivosti.

Nije uočen toksičan učinak s dozama do 100 mikrograma u oko na dan u kunića ili majmuna (terapijska doza je oko 1,5 mikrogram u oko na dan). U majmuna je usprkos tome, latanoprost uzrokovao pojačanu pigmentaciju šarenice.

Čini se da je mehanizam pojačane pigmentacije pojačana stimulacija stvaranja melanina u melanocitima šarenice bez uočenih proliferativnih promjena. Promjena boje šarenice može biti trajna.

U ispitivanjima kronične očne toksičnosti, primjena latanoprost u dozi od 6 mikrograma u oko na 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, mutaciji gena u limfomima miša te ispitivanjima mikronukleusa u miševa. Aberacije kromosoma pronađene su u *in vitro* ispitivanjima s ljudskim limfocitima. Slične promjene su uočene i s prostaglandinom F<sub>2α</sub>, prirodnim prostaglandinom, što ukazuje na učinak cijele skupine.

Dodatna ispitivanja mutagenosti na *in vitro/in vivo* neplaniranoj DNA sintezi u štakora bila su negativna te pokazuju da latanoprost nema mutageni potencijal. Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora su bila negativna.

Latanoprost nije imao nikakvog učinka na plodnost mužjaka i ženki u ispitivanjima na životinjama. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora, nije primijećena embriotoksičnost kod intravenske primjene (5,50 i 250 mikrograma/kg/dan) latanoprost. Međutim, u dozama 5 mikrograma/kg/dan i većima, latanoprost je imao embrioletan učinak u kunića.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (otprilike 100 puta veća od one u kliničkoj primjeni) uzrokuje značajnu embriofetalnu toksičnost karakteriziranu povećanom incidencijom kasne resorpcije i abortusa te smanjenjem težine fetusa.

Teratogeni potencijal latanoprost nije primijećen.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Benzalkonijev klorid  
Natrijev klorid  
Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
Diatrijev hidrogenfosfat dodekahidrat  
Natrijev hidroksid i/ili fosfatna kiselina  
Pročišćena voda

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da dolazi do taloženja nakon miješanja kapi za oko koje sadrže tiomersal i latanoprost. Ako se koristi takav lijek, kapi za oko treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

### **6.3. Rok valjanosti**

Rok valjanosti: 3 godine  
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice: 28 dana

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8 °C).  
Nakon prvog otvaranja bočicu čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijela plastična (LDPE) bočica s plastičnim (LDPE) umetkom za kapanje i zatvaračem od polipropilena.

Pakiranje sadrži jednu bočicu s 2,5 ml otopine što odgovara približno 80 kapi.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

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

HR-H-053220290

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. lipnja 2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29. kolovoza 2025.