

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Latanox 50 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 µg latanoprost.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid (0,20 mg/ml), natrijev dihidrogenfosfat hidrat (4,60 mg/ml), natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (4,74 mg/ml).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.
Prozirna, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika (uključujući starije bolesnike) 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 je doza jedna kap u bolesno oko (oči), jednom dnevno. Optimalan učinak postiže se ako se Latanox primijeni navečer.

Latanox se ne smije koristiti češće od jednom dnevno jer je zapaženo da primjena učestalija od jednom dnevno smanjuje učinak smanjenja intraokularnog tlaka.

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

Pedijatrijska populacija:

Latanox kapi za oko mogu se koristiti u pedijatrijskoj populaciji u istim dozama kao i u odraslih. Nema podataka za nedonošad (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 (oči) jednom dnevno.

Kao i kod drugih kapi za oko, a u svrhu smanjenja moguće sustavne apsorpcije, preporuča se pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog ocnog kuta (okluzija suznih točkica) u trajanju od

jedne minute. To se treba učiniti odmah nakon ukapavanja svake kapi.

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

U slučaju primjene više od jednog lokalnog lijeka za oko, lijekove treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

Nakon skidanja zatvarača s bočice, ako je zaštitni obruč za evidenciju otvaranja ključav, treba ga ukloniti prije primjene lijeka.

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

Promjene pigmentacije šarenice

Latanox može postupno promijeniti boju očiju povećavanjem smeđeg pigmenta u šarenici. Prije početka liječenja potrebno je upozoriti bolesnika na mogućnost trajne promjene boje očiju. Jednostrano liječenje može izazvati trajnu heterokromiju.

Navedeni učinak predominantno se viđa u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe. Prema studijama s latanoprostom, promjena boje šarenica obično nastaje tijekom prvih 8 mjeseci liječenja, rijetko tijekom druge ili treće godine primjene, a nije viđena nakon četvrte godine liječenja. Tijekom vremena progresija pigmentacije šarenice smanjuje se i ostaje stabilna tijekom 5 godina. Učinak povećane pigmentacije iznad 5 godina nije procjenjivan. U otvorenom ispitivanju sigurnosti primjene latanoprost u trajanju od 5 godina, 33% bolesnika razvilo je pigmentaciju šarenice (vidjeti dio 4.8.). Promjena boje šarenice u većini slučajeva je diskretna te se često klinički ne zamjećuje. Incidencija u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama iznosi 7-85%, a najveća incidencija je u 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 su rijetko uočene.

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 nastaje kao posljedica povećanja količine melanina u stromalnim melanocitima šarenice, a ne zbog povećanja broja melanocita. Smeđa pigmentacija se tipično širi koncentrično od zjenice prema periferiji zahvaćenog oka, ali i cijela šarenica ili neki njezini dijelovi mogu biti jače smeđe obojani. Nakon prekida liječenja nije utvrđen daljnji porast količine smeđeg pigmenta u šarenici. Do danas, u kliničkim ispitivanjima nije se pokazalo da je obojenost šarenice povezana s nekim simptomom ili patološkom promjenom.

Liječenje latanoprostom nije pokazalo učinak na nevuse niti na pjegice u području šarenice. Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježeno nakupljanje pigmenta u području trabekularne mreže, kao ni u drugim dijelovima prednje očne komore. Na osnovi 5-godišnjeg kliničkog iskustva, povećanje pigmentacije šarenice nije pokazalo negativne kliničke posljedice te se liječenje lijekom Latanox može nastaviti i ako dođe do pigmentacije šarenice. Međutim, bolesnike je potrebno posebno pratiti i ako kliničko stanje zahtijeva, liječenje lijekom Latanox može se prekinuti.

Iskustvo s primjenom latanoprost u kroničnom glaukomu zatvorenog kuta, glaukomu otvorenog kuta u bolesnika s pseudoafakijom te u pigmentnom glaukomu je ograničeno. Nema iskustva s

primjenom latanoprostu kod upalnog i neovaskularnog glaukoma ili upalnih stanja oka. Latanoprost ima mali 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 latanoprostu tijekom perioperativnog perioda kod operacije katarakte. Preporučuje se oprez kod primjene lijeka Latanox u tih bolesnika.

Latanox 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 prostagladina.

Slučajevi makularnog edema (vidjeti dio 4.8.) zabilježeni su uglavnom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudoafakijom i oštećenjem stražnje kapsule leće ili leće u prednjoj očnoj komori ili u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što su dijabetička retinopatija ili okluzija retinalne vene). Stoga Latanox treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudofakijom i oštećenjem stražnje kapsule leće ili leće u prednjoj očnoj komori ili u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

U bolesnika s poznatim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, Latanox se može primjenjivati, ali pod kontrolom i s oprezom.

Iskustvo u primjeni latanoprostu u bolesnika s astmom je ograničeno, no zabilježeni su slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje u postmarketinškom praćenju. Stoga je potreban oprez pri liječenju bolesnika s astmom, dok se ne stekne dovoljno iskustva, vidjeti dio 4.8.

Periorbitalna diskoloracija kože zamijećena je u većini slučajeva u japanskoj populaciji. Dosadašnje iskustvo ukazuje da periorbitalna diskoloracija nije trajna te da se u nekim slučajevima povlači još tijekom nastavka liječenja latanoprostom.

Latanoprost može postupno izazvati promjene trepavica i velus dlačica oka koje se liječi i okolnih područja; te promjene uključuju povećanje duljine, debljine, pigmentacije i povećan broj trepavica ili dlačica te krivi smjer rasta trepavica. Promjene su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka.

Konzervans

Latanox sadrži benzalkonijev klorid koji se uobičajeno koristi kao konzervans u proizvodima za liječenje oka. 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.

Kontaktne leće

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u dobnoj skupini do 1 godine su vrlo ograničeni (vidjeti dio 5.1.). Nema podataka za nedonoščad (gestacijska dob ispod 36 tjedana).

U djece u dobi do 3 godine, koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma (engl. *primary*

congenital glaucoma, PCG) terapija izbora ostaje kirurški zahvat (npr. trabekulektomija/goniotomija).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu dostupni konačni 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 na odraslim bolesnicima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Budući da se latanoprost i njegovi metaboliti mogu izlučiti u mlijeko, Latanox se ne smije primjenjivati u dojilja ili dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Ispitivanjima na životinjama nisu pokazala da latanoprost ima učinak na plodnost ženki i mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Latanox malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Poput drugih pripravaka za oči, primjena lijeka Latanox 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 5-godišnjem ispitivanju u kojem je praćena sigurnost primjene latanoprost, u 33% bolesnika zabilježena je pigmentacija šarenice (vidjeti dio 4.4.). Drugi poremećaji oka uglavnom su prolazne prirode i javljaju se nakon primjene doze lijeka.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima, i dalje u tekstu su navedene prema učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije				herpetički keratitis*§	
Poremećaji			glavobolja*;		

živčanog sustava			omaglica*		
Poremećaji oka	povećana pigmentacija šarenice; blaga do umjerena konjunktival-na hiperemija; iritacija oka (osjećaj pijeska u očima, svrbež, bockanje i osjećaj stranog tijela); promjene trepavica i velus dlačica (postaju tamnije, deblje, duže i brojnije)	površinski točkasti keratitis, najčešće bez simptoma; blefaritis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis*	edem vjeđa; suhoća oka; keratitis*; zamućen 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; konjunktivalni pseudo-pemfigoid*§	periorbitalne promjene i promjene kapaka koje dovode do produbljivanja pregiba kapka
Srčani poremećaji			angina pectoris; palpitacije*		nestabilna angina
Poremećaji probavnog sustava			mučnina*, povraćanje*		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			astma*; dispneja*	egzacerbacija astme	
Poremećaj kože i potkožnog tkiva			osip	pruritis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnih tkiva			mijalgija*; artralgijs*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			bol u prsištu*		

*nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište

šućestalost nuspojave procijenjena je koristeći zakon broja tri “*The Rule of 3*”

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 (≤ 12 tjedana), koja su uključivala 93 (25 i 68) pedijatrijska bolesnika, sigurnosni profil bio je sličan onome u odraslih bolesnika i nisu identificirani novi štetni događaji. Sigurnosni profil kratkotrajne primjene u različitim pedijatrijskih podskupina, bio je također sličan (vidjeti dio 5.1.). Sljedeći štetni događaji uočeni su učestalije u pedijatrijskoj populaciji u usporedbi s odraslima: 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 te hiperemije očne spojnice, nisu poznate druge očne nuspojave kod predoziranja lijekom Latanox.

Postupanje predoziranje

Kod slučajne ingestije lijeka Latanox, sljedeće informacije mogu biti od koristi: jedna bočica kapi za oko sadrži 125 µg latanoprost. Više od 90% metabolizira se prvim prolazom kroz jetru. Intravenska infuzija latanoprost u dozi 3 µg/kg u zdravih dobrovoljaca proizvela je srednje koncentracije u plazmi koje su 200 puta više od onih tijekom kliničkih ispitivanja i nije izazvala nikakve simptome, no infuzija doze 5,5-10 µg/kg izazvala je mučninu, bol u abdomenu, omaglicu, umor, natečenost i znojenje. U majmuna, intravenska infuzija u dozama do 500 µg/kg nije izazvala značajne kardiovaskularne poremećaje.

Intravenska primjena u majmuna bila je povezana s prolaznom bronhokonstrikcijom.

Međutim, u bolesnika s umjerenom bronhijalnom astmom, latanoprost primijenjen lokalno u oko, nije izazvao bronhokonstrikciju u primijenjenim dozama sedam puta većim od uobičajenih kliničkih doza.

U slučaju predoziranja lijekom Latanox, 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_{2α}, selektivni je prostanoid FP receptor agonist koji snižava intraokularni tlak tako da pospješuje otjecanje očne vodice. Sniženje intraokularnog tlaka u čovjeka nastupa 3-4 sata nakon primjene lijeka, a maksimalan učinak postiže se nakon 8-12 sati. Očni tlak ostaje snižen tijekom najmanje 24 sata.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna ispitivanja pokazala su da je latanoprost učinkovit kao monoterapija. Dodatno su provedena i klinička ispitivanja s kombiniranom terapijom. Ona uključuju studije koje pokazuju da je latanoprost učinkovit u kombinaciji s β-adrenergičkim antagonistima (timolol). Kratkotrajna ispitivanja, u trajanju 1-2 tjedna ukazuju na aditivni učinak latanoprost u kombinaciji s adrenergičkim agonistima (dipivalil epinefrin), oralnim inhibitorima karboanhidraze

(acetazolamid) te barem djelomični aditivan učinak s kolinergičkim agonistima (pilocarpin).

Klinička ispitivanja pokazala su da latanoprost nema značajan učinak 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 unutar oka kada se koristi u kliničkoj dozi. Međutim, blaga do umjerena konjunktivalna ili episkleralna hiperemija može se pojaviti pri lokalnoj primjeni.

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

Latanoprost tijekom kratkotrajne terapije nije izazvao propuštanje fluoresceina u stražnji segment oka kod bolesnika s pseudoafakijom.

Latanoprost u kliničkim dozama nema značajnih farmakoloških učinaka 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 odgovaralo pogoršanje vidnog polja u nekih bolesnika s blagim do umjerenim glaukomom otvorenog kuta.

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost latanopropa u pedijatrijskih bolesnika do 18 godina dokazana je u 12-tjednom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju latanopropa u odnosu na timolol, u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukomom. 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 mlađe od 3 godine) dvaput na dan. Primarni cilj ispitivanja bilo je srednje smanjenje intraokularnog tlaka u 12. tjednu ispitivanja u odnosu na početnu vrijednost. Srednje smanjenje vrijednosti intraokularnog tlaka u skupinama s latanoprostom i timololom bilo je slično. U svim ispitivanim dobnim skupinama (0 do 3 godine, 3 do 12 godina, 12 do 18 godina) srednje smanjenje intraokularnog tlaka u 12. tjednu u skupini s latanoprostom bilo je slično onome u skupini s timololom. Međutim, podaci o učinkovitosti u dobnj 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 intraokularnog tlaka među ispitanicima u podskupini s primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom bilo je slično u skupinama s latanoprostom i timololom. Podskupina bez primarnog kongenitalnog glaukoma (npr. juvenilni glaukom otvorenog kuta, glaukom s afakijom) imala je slične rezultate kao podskupina s primarnim kongenitalnim glaukomom.

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

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)	
p-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)
p-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)

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 ≥ 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 ≥ 1 mjeseca) i 38 bolesnika u skupini koja nije bila izložena PGA-u (nisu bili neprekidno liječeni PGA-om tijekom ≥ 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 izopropilnog estera, ali nakon hidrolize u kiselinu postaje biološki aktivan.

Kao predlijek dobro se absorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se za vrijeme prolaska kroz rožnicu.

Klinička ispitivanja u ljudi pokazala su da se vršna koncentracija u očnoj vodici postiže 2 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

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

Pedijatrijska populacija

Otvoreno farmakokinetičko ispitivanje koncentracija latanoprostne kiseline provedeno je u 22 odrasla te u 25 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 18. godine života), s povišenim očnim tlakom i glaukomom. Sve dobne skupine liječene su latanoprostom 0,005%, jednom kapi dnevno u svako oko 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 do 3 godine u odnosu na odrasle, 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 sustavna toksičnost latanoprostna ispitivana je u nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se općenito dobro podnosi, s granicom sigurnosti između kliničke doze primijenjene u oko i sustavne toksičnosti od najmanje 1000 puta. Visoke doze latanoprostna, oko 100 puta veće od kliničke doze po kilogramu tjelesne težine, primijenjene u neanesteziranih majmuna intravenskim putem dovele su do ubrzanja disanja, vjerojatno odražavajući kratkotrajnu bronhokonstrikciju. U ispitivanjima na životinjama, latanoprost nije pokazao sposobnost da izaziva preosjetljivost.

Nisu zabilježeni toksični učinci na oko pri dozama do $100 \mu\text{g/oko/dan}$ u kunića niti majmuna (klinička doza je približno $1,5 \mu\text{g/oko/dan}$). Međutim, u majmuna je zabilježeno da dolazi do povećane pigmentacije šarenice.

Mehanizam povećane pigmentacije šarenice objašnjava se stimulacijom stvaranja melanina u melanocitima šarenice bez uočenih proliferativnih promjena. Promjene u boji šarenice mogu biti trajne.

U ispitivanjima kronične očne toksičnosti, primjena latanoprostna u dozi od $6 \mu\text{g/oko/dan}$ pokazala je povećanje palpebralne fisure. Navedeni učinak je reverzibilan, a javlja se pri dozama koje su

više od kliničke doze. Učinak nije zabilježen u ljudi.

Latanoprost je pokazao negativne rezultate u ispitivanjima obrnute mutacije u bakterija, genske mutacije u limfomima miševa i mikronukleus testovima u miševa. Aberacije kromosoma pronađene su u *in vitro* uvjetima s humanim limfocitima. Slični učinci primijećeni su kod prostaglandina F_{2α}, prostaglandin koji se pojavljuje u prirodi, što ukazuje da se radi o učinku grupe.

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

Nisu pronađeni podaci o učinku latanopropa na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na životinjama. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora, nije primijećena embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanopropa (5, 50 i 250 µg/kg/dan). Međutim, u dozama latanopropa od 5 µg/kg/dan i većima, latanoprost je imao embrioletni učinak u kunića.

Doza od 5 µg/kg/dan (100 puta veća od one u kliničkoj primjeni) uzrokovala je značajnu embriofetalnu toksičnost karakteriziranu povećanom incidencijom kasne resorpcije i pobačajem te smanjenom fetalnom težinom.

Nije zabilježen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- benzalkonijev klorid
- natrijev dihidrogenfosfat hidrat
- natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
- natrijev klorid
- voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro studije zabilježile su taloženje u slučaju miješanja latanopropa s kapima za oči koje sadrže tiomersal. U slučaju istodobnog korištenja oba lijeka potreban je vremenski razmak od najmanje 5 minuta između njihove primjene.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice: 4 tjedna.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon prvog otvaranja, lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Lijek čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

- 2,5 ml kapi za oko, otopine u plastičnoj bočici s plastičnim nastavkom za kapanje i zatvaračem sa zaštitnim obručem za evidenciju otvaranja, u kutiji.
- 3 plastične bočice po 2,5 ml kapi za oko, otopine s plastičnim nastavkom za kapanje i zatvaračem

sa zaštitnim obručom za evidenciju otvaranja, u zajedničkoj kutiji.

2,5 ml kapi za oko, otopine odgovara oko 80 kapi.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

HR-H-339250604

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. veljače 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. prosinca 2025.