

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

XALATAN 50 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost.

Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Benzalkonijev klorid 0,2 mg/ml kao konzervans.

Natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339i) 4,60 mg/ml.

Natrijev hidrogenfosfat (E339ii) 4,74 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Otopina je bistra, bezbojna tekućina.

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 IOT-a u pedijatrijskih bolesnika s povišenim IOT-om 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 Xalatan primjeni navečer.

Xalatan se ne smije koristiti češće od jedanput dnevno. Učestalijom primjenom umanjuje se pozitivan učinak lijeka na snižavanje IOT-a.

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

Pedijatrijska populacija:

Xalatan 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 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.

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.

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

Xalatan 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, žuto-smeđe i zeleno-smeđe. Ispitivanja s latanoprostom pokazala su da do promjene boje 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 tijekom pet godina. Učinak povećane pigmentacije nakon pet godina nije se ispitivao. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju neškodljivosti latanoprost, 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.

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 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 neki njezini dijelovi mogu biti 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 komore. 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 lijekom Xalatan se može prekinuti.

Iskustvo s primjenom lijeka Xalatan u kroničnom glaukomu zatvorenog kuta, glaukomu otvorenog kuta u bolesnika s pseudofakijom te u pigmentnom glaukomu je nedostatno. Nema iskustva s primjenom lijeka Xalatan kod upalnog i neovaskularnog glaukoma ili upalnih stanja oka. Xalatan 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 lijeka Xalatan tijekom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. Preporuča se oprez kod primjene lijeka Xalatan u takvih bolesnika.

Xalatan 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 komori te u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što su dijabetička retinopatija i okluzija retinalnih vena). Stoga Xalatan 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 čimbenicima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, Xalatan je potrebno primijenjivati s oprezom.

Iskustvo s primjenom lijeka Xalatan u astmatičara je ograničeno, no zabilježeni su slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje tijekom postmarketinškog praćenja. 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. Dosadašnja iskustva pokazuju da diskoloracija nije trajna te da se u nekim slučajevima povlači još tijekom liječenja lijekom Xalatan.

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

Konzervans

Xalatan 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 i simptoma suhih očiju te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno ga je primjenjivati s oprezom u bolesnika sa suhim okom i u bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

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 nedonošćad (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 definitivni podaci o interakcijama s drugim lijekovima.

Zabilježeni su slučajevi paradoksalnog povišenja IOT-a 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 latanoprost tijekom trudnoće nije dokazana. Budući da postoji potencijalno štetan farmakološki učinak na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče, Xalatan se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

S obzirom da se latanoprost i njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčino mlijeko, Xalatan se ne bi smio primjenjivati kod 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

Xalatan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Poput drugih pripravaka za oči, primjena lijeka Xalatan može uzrokovati prolazno zamućenje 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 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

Nuspojave su kategorizirane prema sljedećoj učestalosti pojavljivanja: 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 se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	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 $< 1/10\ 000$
Infekcije i infestacije				herpetički keratitis*§	
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja*; omaglica*		
Poremećaji oka	povećana pigmentacija šarenice; blaga do umjerena konjunktivalna hiperemija; iritacija oka (osjećaj pijeska u očima, svrbež, bockanje i	površinski točkasti keratitis, najčešće bez simptoma; blefaritis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis*	edem vjeđa; suhoca 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	periorbitalne promjene i promjene kapaka koje dovode do produbljivanja pregiba kapka

Organski sustav	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
	osjećaj stranog tijela); promjene trepavica i velus dlačica (postaju tamnije, deblje, duže i brojnije)			palpebralne kože vjeđa; konjuktivalni pseudo-pemfigoid*§	
Srčani poremećaji			angina pectoris; palpitacije*		nestabilna angina
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			astma*; dispneja*	egzacerbacija astme	
Poremećaji probavnog sustava			mučnina*, povraćanje*		
Poremećaj kože i potkožnog tkiva			osip	pruritis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnih tkiva			mijalgija*; artralgija*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			bol u prsištu*		

*nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište
 §učestalost 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) s uključenih 93 (25 i 68) pedijatrijskih bolesnika, sigurnosni profil bio je sličan onome u odraslih te nisu zabilježene nove nuspojave. Kratkotrajni sigurnosni profili u različitim pedijatrijskim podskupinama također su bili slični (vidjeti dio 5.1). Nuspojave češće zabilježene 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 hiperemije očne spojnice, nisu poznate druge očne nuspojave kod predoziranja lijekom Xalatan.

Postupanje predoziranje

Kod slučajnog gutanja lijeka Xalatan korisni su slijedeći podaci: jedna bočica kapi za oči sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90 % metabolizira se tijekom prvog prolaza kroz jetru. Kod primjene intravenske infuzije od 3 mikrograma/kg lijeka Xalatan u zdravih 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 lijeka Xalatan uzrokovala je mučninu, abdominalnu bol, omaglicu, umor, valove vrućine i znojenje. U majmuna, intravenska infuzija u dozi do 500 mikrograma/kg nije dovela do značajnijih kardiovaskularnih posljedica.

Intravenska primjena latanoprost u majmuna povezana je s prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim kod bolesnika s umjerenom bronhalnom astmom lokalna primjena latanoprost u oko u dozama sedam puta većima od uobičajenih nije inducirala bronhokonstrikciju.

U slučaju predoziranja lijekom Xalatan liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti oka, analozi prostaglandina.
ATK oznaka: S01EE01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci:

Djelatna tvar latanoprost, analog prostaglandina F_{2α}, je selektivni prostanoid FP receptor agonist koji snižava IOT, pospješujući otjecanje očne vode. Sniženje IOT-a kod čovjeka nastupa tri do četiri sata nakon primjene lijeka, a 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 kod čovjeka pokazane i promjene u sustavu otjecanja (zbog smanjenog otpora pri otjecanju).

Klinička djelotvornost i sigurnost:

Ključna ispitivanja su pokazala da je Xalatan učinkovit kao monoterapija. Dodatno su provedena i klinička ispitivanja s kombiniranom terapijom. Ona uključuju studije koje pokazuju da je latanoprost učinkovit u kombinaciji s beta-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 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 vađenju ekstrakapsularnih leća, nije utjecalo na retinalne krvne žile, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

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

Latanoprost u terapijskim 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 odgodilo pogoršanje vidnog polja u nekih bolesnika s blagim do umjerenim glaukomom otvorenog kuta.

Pedijatrijska populacija:

Učinkovitost lijeka Xalatan u pedijatrijskih bolesnika do 18 godina dokazana je u 12-tjednom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju latanoprostom u odnosu na timolol, u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukomom. Novorođenčad su 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 IOT-a 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 nedonošćad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana).

Smanjenje intraokularnog tlaka među ispitanicima u podskupini s PCG-om 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 predlijeak u obliku izopropil estera, ali nakon hidrolize u kiselinu postaje biološki aktivan. Predlijeak 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 ± 0.02 L/kg. Kiselina latanoprost 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 latanoprost u oku. Glavni metabolizam se događa u jetri. Poluvrijeme života u 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 urin.

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 latanoprost ispitivana je u nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se općenito dobro podnosi, s granicom sigurnosti između terapijske očne doze i sustavne toksičnosti od najmanje 1000 puta. Visoke doze latanoprost, oko 100 puta veće nego terapijske doze prema kg tjelesne težine, primijenjene 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 u oko na dan, u kunića i majmuna nisu primijećeni toksični učinci (klinička 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 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, genske mutacije u limfocitima 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 latanoprost na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na životinjama. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora nije primijećena embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanoprost (5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan). Međutim, u dozama od 5 mikrograma/kg/dan i većima, latanoprost je imao embrioletan učinak u kunića.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (100 puta veća od one u kliničkoj primjeni) uzrokovala je značajnu embrioletanu 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 klorid
Benzalkonijev klorid
Natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339i)
Natrijev hidrogenfosfat (E339ii)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro studije su utvrdile taloženje u slučaju miješanja lijeka Xalatan 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

Rok valjanosti lijeka je 3 godine.
Rok valjanosti nakon otvaranja bočice je 4 tjedna.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u hladnjaku, na temperaturi od 2 do 8°C.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju (kutiji) zbog zaštite od svjetla.

Jednom otvorenu bočicu upotrijebiti unutar 4 tjedna i čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 plastična bočica (s 2,5 ml kapi za oči, otopine) s nastavkom za kapanje
3 plastične bočice (s 2,5 ml kapi za oči, otopine) s nastavkom za kapanje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-173193826

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. lipnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. veljače 2026.