

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LATASOPT

0.05 mg/1 ml (0,005%)

kapi za oči, rastvor

latanoprost

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži:

Aktivna supstanca: latanoprost 0,05 mg

Jedna kap sadrži približno 1.5 mikrograma latanoprosta.

Pomoćne supstance: benzalkonijum hlorid 0,2 mg/ml.

Natrijum dihidrogen fosfat dihidrat 7 mg/ml

Dinatrijum fosfat dodekahidrat 17 mg/ml

Za potpun popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska u bolesnika s glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom kod odraslih (uključujući i starije).

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska u pedijatrijskih bolesnika s povišenim intraokularnim pritiskom i pedijatrijskim glaukomom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući i starije):

Preporučuje se primjena jedne kapi, jednom dnevno u bolesno oko. Optimalan učinak postiže se ako se Latasopt primjeni navečer.

Latasopt se ne smije koristiti češće od jedanput dnevno. Učestalijom primjenom umanjuje se pozitivan učinak lijeka na snižavanje intraokularnog pritiska.

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

Pedijatrijska populacija:

Latasopt kapi za oko mogu se koristiti u pedijatrijskoj populaciji u istim dozama kao i u odraslih. Nema podataka za nedonoščad (gestacijske dobi manje od 36 sedmica). Vrlo su ograničeni podaci o primjeni u djece mlađe od godinu dana (4 bolesnika), vidjeti dio 5.1.

Način primjene

Kao i kod drugih kapi za oko, a u svrhu smanjenja moguće systemske apsorpcije, preporučuje se pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog očnog ugla (okluzija suznih tačaka) 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 ponovo 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 latanoprost ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Latasopt može postepeno 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 heterohromiju.

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 tokom prvih 8 mjeseci liječenja, rijetko tokom druge ili treće godine liječenja, a nakon četvrte godine liječenja nije zabilježena. Brzina progresije pigmentacije šarenice smanjuje se s vremenom i stabilna je tokom pet godina. Učinak povećane pigmentacije nakon pet godina nije se ispitivao. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju neškodljivosti latanoprost, kod 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 grupi bolesnika sa žuto-smeđim šarenicama. Kod bolesnika s homogeno plavim očima nisu utvrđene promjene, a kod bolesnika s homogeno sivim, zelenim ili smeđim očima promjene su rijetko vidljive.

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 njeni 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 niti s jednim simptomom ili patološkom promjenom.

Liječenje latanoprostom nije uticalo na nevuse niti pjegice u području šarenice. Tokom 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 Latasoptom može nastaviti i kad se takva pigmentacija pojavi. Međutim, takve bolesnike je potrebno redovno pratiti, te ukoliko to zahtijeva kliničko stanje, daljnje liječenje Latasoptom se može prekinuti.

Iskustvo s primjenom Latasopta u hroničnom glaukomu zatvorenog ugla, glaukomu otvorenog ugla kod bolesnika s pseudofakijom, te u pigmentnom glaukomu je nedovoljno. Nema iskustva s primjenom Latsopta kod upalnog i neovaskularnog glaukoma ili upalnih stanja oka. Latasopt ima neznatan ili nikakav učinak na zjenicu, ali nije poznato kako djeluje kod akutnog napada glaukoma zatvorenog ugla. Stoga se kod takvih bolesnika preporučuje oprez dok se ne stekne više iskustva.

Ograničeni su podaci o primjeni Latasopta tokom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. Preporučuje se oprez kod primjene Latasopta kod takvih bolesnika.

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

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

Kod bolesnika s poznatim predisponirajućim faktorima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, Latasopt je potrebno primjenjivati s oprezom.

Iskustvo s primjenom Latasopta kod astmatičara je ograničeno, no zabilježeni su slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje tokom 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 japanskih pacijenata. Dosadašnja iskustva pokazuju da diskoloracija nije trajna te da se u nekim slučajevima povlači još tokom liječenja Latasoptom.

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

Latasopt sadrži benzalkonijev hlorid koji se obično koristi kao konzervans u (oftalmološkim) proizvodima za liječenje oka. Iz ograničenih podataka koji su dostupni, nema razlike u profilu neželjenih reakcija kod djece u odnosu na odrasle. Međutim, generalno govoreći, oči kod djece jače reaguju na date stimulanse nego oči odraslih pacijenata. Iritacija može imati uticaj na primjenljivost liječenje kod djece. Primijećeno je da benzalkonijev hlorid može izazvati iritaciju oka, simptome suhog oka i može uticati na suze i na površinu rožnjače. Potrebno ga je oprezno koristiti kod pacijenata sa suhim okom ili stanjima koja mogu oštetiti rožnjaču. Pacijenti se trebaju pažljivo nadgledati u slučaju dugotrajne primjene Latasopta.

Budući da kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid, treba ih ukloniti prije primjene Latasopta, ali se mogu ponovo staviti nakon 15 minuta (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u dobnoj skupini do 1 godine (4 bolesnika) su vrlo ograničeni (vidjeti dio 5.1.). Nema podataka za nedonoščad (gestacijska dob ispod 36 sedmica).

Kod djece u dobi do 3 godine, koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma, terapija izbora ostaje hirurški zahvat (npr. trabekulektomija/goniotomija).

Još nije utvrđena sigurnost dugotrajne primjene kod djece.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu dostupni definitivni podaci o interakcijama s drugim lijekovima.

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene latanoprostom tokom trudnoće nije dokazana. Budući da postoji potencijalno štetan farmakološki učinak na tok trudnoće, fetus ili novorođenče, Latasopt se ne bi smio primjenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Latasopt može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Poput drugih pripravaka za oči, primjena Latasopta može uzrokovati prolazno zamućenje vida. Do nestanka navedenih simptoma, bolesnici ne smiju voziti niti upravljati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Većina neželjenih dejstava odnosi se na poremećaje oka. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju neškodljivosti latanoprost, kod 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.

b. Tablični popis neželjenih dejstava

Neželjena dejstva su kategorizirana 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).

Klasifikacija sistema organa	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 nervnog sistema			glavobolja*; omaglica*		
Poremećaji oka	povećana pigmentacija šarenice; blaga do umjerena konjunktivalna 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 tačkasti keratitis, najčešće bez simptoma; blefaritis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis*	edem očnih kapaka; 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 kapaka; tamnjenje palpebralne kože kapaka; konjunktivalni pseudo-pemfigoid*§	periorbitalne promjene i promjene kapaka koje dovode do produbljivanja pregiba kapka
Srčani poremećaji			angina pectoris; palpitacije*		nestabilna angina
Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja			astma*; dispneja*	egzacerbacija astme	
Gastrointestinalni poremećaji			Mučnina*; povraćanje*		
Poremećaj kože i potkožnog tkiva			osip	pruritis	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnih tkiva			mijalgija*;		

			artralgiya		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			bol u prsima*		

*neželjena dejstva prijavljena nakon što je lijek stavljen na tržište
 Šučestalost neželjenih dejstava procijenjena je koristeći zakon broja tri "The Rule of 3"
 Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi kalcifikacije rožnjače u bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnjače koji su primjenjivali kapi za oči koje u svom sastavu imaju fosfat.

c. Opis odabranih neželjenih dejstava
 Nisu navedene informacije.

d. Pedijatrijska populacija
 U dva kratkotrajna klinička ispitivanja (≤12 sedmica) s uključenih 93 (25 i 68) pedijatrijskih bolesnika, sigurnosni profil bio je sličan onome u odraslih te nisu zabilježene nova neželjena dejstva. Kratkotrajni sigurnosni profili u različitim pedijatrijskim podgrupama također su bili slični (vidjeti didio 5.1). Neželjena dejstva češće zabilježene u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle su nazofaringitis i pireksija.

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavlivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBiH.

Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu nuspojave lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Predoziranje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

Osim iritacije oka i hiperemije očne spojnice, nisu poznate druge očna neželjena dejstva kod predoziranja Latasoptom.

Kod slučajnog gutanja Latasopta korisni su slijedeći podaci: jedna bočica kapi za oči sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90 % metabolizira se tokom prvog prolaza kroz jetru. Kod primjene intravenske infuzije od 3 mikrograma/kg Latasopta kod zdravih dobrovoljaca, srednja koncentracija lijeka u plazmi bila je 200 puta veća nego tokom kliničkih ispitivanja, a nije uzrokovala nikakve simptome. Infuzija 5,5-10 mikrograma/kg Latasopta uzrokovala je mučninu, abdominalnu bol, omaglicu, umor, valove vrućine i znojenje. Kod 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 Latasoptom liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Oftalmici; Lijekovi za liječenje glaukoma i miotici, analozi prostaglandina
ATC kod: S01EE01

Aktivna supstanca latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni agonista prostanoidnog FP receptora koji snižava intraokularni pritisak, pospješujući otjecanje očne vodice. Sniženje intraokularnog pritiska kod čovjeka nastupa tri do četiri sata nakon primjene lijeka, a maksimalan učinak postiže se nakon osam do dvanaest sati. Očni pritisak ostaje snižen tokom 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 sistemu otjecanja (zbog smanjenog otpora pri otjecanju).

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

Klinička ispitivanja su pokazala da latanoprost nema značajan učinak na stvaranje očne vodice. Latanoprost nema uticaja 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.

Hronično liječenje oka latanoprostom kod majmuna koji su bili podvrgnuti vađenju ekstrakapsularnih leća, nije utjecalo na retinalne krvne sudove, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

Latanoprost tokom 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 disajni sistem.

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost Latasopta u pedijatrijskih bolesnika do 18 godina dokazana je u 12-sedmičnom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju latanoprost u odnosu na timolol, u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim intraokularnim pritiskom i pedijatrijskim glaukomom. Novorođenčad su bila gestacijske dobi od najmanje 36 sedmica. 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 pritiska u 12. sedmici ispitivanja u odnosu na početnu vrijednost. Srednje smanjenje vrijednosti intraokularnog pritiska u grupama liječenim latanoprostom i timololom bilo je slično. U svim ispitivanim dobnim grupama (0 do 3 godine, 3 do 12 godina, 12 do 18 godina) srednje smanjenje intraokularnog pritiska u 12. sedmici u grupi s latanoprostom bilo je slično onome u grupi s timololom. Međutim, podaci o učinkovitosti u dobnjoj grupi 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 sedmica).

Smanjenje intraokularnog pritiska među ispitanicima u podgrupi s primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom bilo je slično u grupama s latanoprostom i timololom. Podgrupa bez primarnog kongenitalnog glaukoma (npr. juvenilni glaukom otvorenog ugla, glaukom s afakijom) imala je slične rezultate kao podgrupa s primarnim kongenitalnim glaukomom.

Učinak na intraokularni pritisak bio je vidljiv nakon prve sedmice liječenja (vidjeti tablicu) te se zadržavao kroz 12 sedmica studije, kao i kod odraslih.

Tablica: Smanjenje intraokularnog pritiska (mm Hg) u 12.sedmici prema grupama 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 u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 sedmica † (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p-vrijednost u odnosu na timolol</i>	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 u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 sedmica † (SE)	-5,9 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p-vrijednost u odnosu na timolol</i>	0,6957	0,1317		

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

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

† Procjena prema ANCOVA modelu (analiza kovarijance)

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Latanoprost (molekularna masa 432,58) je inaktivni pro-lijek u obliku izopropil estera, ali nakon hidrolize u kiselinu postaje biološki aktivan.

pro-lijek se dobro apsorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se za vrijeme prolaska kroz rožnjaču.

Distribucija

Klinička ispitivanja kod ljudi su pokazala da se maksimalna koncentracija u očnoj vodici postiže dva sata nakon lokalne primjene.

Nakon lokalne primjene kod majmuna, latanoprost se raspodjeljuje prvenstveno u prednji segment oka, u konjunktive i očne kapke. Samo minimalna količina lijeka dopijeva u stražnji segment oka.

Biotransformacija i eliminacija

Praktično nema metabolizma kiseline latanoprosta u oku. Glavni metabolizam se događa u jetri. Poluživot lijeka u plazmi kod ljudi 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 kod 22 odrasla te kod 25 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 18. godine života), s povišenim očnim pritiskom i glaukomom. Sve dobne grupe liječene su latanoprostom 0,005%, jednom kapi dnevno u svako oko tokom razdoblja od najmanje 2 sedmice. Sistemska izloženost latanoprostnoj kiselini bila je približno 2 puta veća u dobnoj grupi od 3 do 12 godina, te 6 puta veća kod djece do 3 godine, u odnosu na odrasle, no uz široku granicu sigurnosti s obzirom na sistemska neželjena dejstva (vidjeti dio 4.9). Srednje vrijeme za postizanje maksimalne koncentracije bilo je 5 minuta nakon primjene u svim dobnim grupama. Srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme bilo je kratko (< 20 minuta), slično kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika i nije rezultiralo nakupljanjem latanoprostne kiseline u sistemskej cirkulaciji u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Očna i sistemska toksičnost latanoprosta ispitivana je kod nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se općenito dobro podnosi, s granicom sigurnosti između terapijske očne doze i sistemske 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 zečeva 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 hronične 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 kod ljudi.

Latanoprost je pokazao negativne rezultate u ispitivanjima reverzne mutacije kod bakterija, genske mutacije kod limfomima miševa i ispitivanjima mikronukleusa kod miševa. Aberacije hromozoma 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 grupe.

Dodatna ispitivanja mutagenosti na *in vitro/in vivo* neplaniranoj DNK sintezi kod 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 kod štakora nije primijećena embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanoprost (5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan). Međutim, u dozama 5 mikrograma/kg/dan i većim, latanoprost je imao embrioletalan učinak u kunića.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (100 puta veća od one u kliničkoj primjeni) uzrokovala je značajnu embrioletalnu toksičnost, u vidu povećane incidencije kasne resorpcije i pobačaja, kao i smanjene težine fetusa.

Nije primijećen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Natrijum hlorid
Natrijum dihidrogen fosfat dihidrat
Dinatrijum fosfat dodekahidrat
Benzalkonijum hlorid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro studije su utvrdile taloženje u slučaju miješanja Latasopta 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 trajanja

60 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja bočice upotrijebiti unutar 4 sedmice od otvaranja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru na temperaturi 2 - 8°C prije prvog otvaranja.

Čuvati na temperaturi do 25°C nakon prvog otvaranja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

2,5 ml otopine kapi za oči pakovano je u LDPE neprozirnu bočicu nominalnog kapaciteta 5ml, sa LDPE kapaljkom i bijelim HDPE čepom sa sigurnosnim prstenom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No: 50 Güneşli, Bağcılar, İstanbul, Turska

Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet)

World Medicine İlaç San ve Tic. A.Ş.

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No: 50 Güneşli, Bağcılar, İstanbul, Turska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

World Medicine Bosnia d.o.o.

Fra Andela Zvizdovića 1

71000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LATASOPT 0,005% kapi za oči, rastvor: 04-07.3-2-9336/24 od 31.03.2025.

Datum revizije teksta

31.03.2025.