

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Latanox<sup>®</sup>, 50 mikrograma/mL, kapi za oči, rastvor

INN: latanoprost

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

100 mL kapi za oči, rastvora sadrži 5 mg latanoprost.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzalkonijum-hlorid 0,02% je dodat kao konzervans.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Kapi za oči, rastvor.

Gotovo bistar, bezbojan rastvor, gotovo bez čestica.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i očnom hipertenzijom.

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska kod pedijatrijskih pacijenata sa povišenim intraokularnim pritiskom i pedijatrijskim glaukomom.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

##### Odrasli (uključujući i starije pacijente)

Preporučena doza je jedna kap u bolesno oko (oči), jednom dnevno. Optimalano dejstvo se postiže kada se Latanox, kapi za oči primenjuju uveče.

Latanox, kapi za oči, se ne smeju koristiti češće od jednom dnevno, jer je pokazano da pri češćoj primeni opada dejstvo leka na smanjenje intraokularnog pritiska.

Ukoliko se redovna dnevna doza propusti, lečenje treba nastaviti uobičajenom dozom sledećeg dana.

Kao i kod primene bilo kojih kapi za oči, da bi se sprečila sistemska resorpcija, preporučuje se da se suzna kesica pritisne u nivou medijalnog kantusa (punktalna okluzija) tokom jednog minuta. To bi trebalo učiniti svaki put neposredno posle ukapavanja kapi Latanox.

Pre ukapavanja kapi u oko, kontaktna sočiva treba skinuti, a mogu se ponovo staviti 15 minuta nakon primene kap.

Ako se u terapiji koristi više od jednog oftalmološkog leka za lokalnu primenu, treba ih primenjivati u razmaku od najmanje pet minuta.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Latanox, kapi za oči mogu se primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata u istim dozama koje se preporučuju kod odraslih. Nema dostupnih podataka o primeni kod prevremeno rođene dece (kod koje je gestaciono doba manje od 36 nedelja). Podaci o primeni kod dece mlađe od 1 godine (4 pacijenta) su veoma ograničeni (videti odeljak 5.1).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na latanoprost ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Latanox može postepeno dovesti do promene boje oka, povećavajući količinu braon pigmenta u dužici (irisu). Pre započinjanja terapije, pacijenta treba obavestiti o mogućnosti trajne promene boje oka. Primena latanoprost samo u jedno oko (unilateralna terapija) može dovesti do trajne heterohromije.

Ova promena boje oka je uglavnom zapažena kod pacijenata sa mešovito obojenim dužicama npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe. U studijama sa latanoprostom, promena obično nastupa u prvih 8 meseci lečenja, retko u toku druge ili treće godine a nije zabeleženo pojavljivanje posle četvrte godine lečenja. Stepem progresije pigmentacije irisa opada sa vremenom i postojan je pet godina . Efekat povećanja pigmentacije posle pet godina nije praćen. U otvorenoj petogodišnjoj studiji bezbednosti primene latanoprost, kod 33% pacijenata prijavljena je pojava pigmentacije dužice (videti odeljak 4.8.). U većini slučajeva, promena boje dužice je bila blaga i često nije bila klinički primećena. Učestalost ove promene kod pacijenta sa mešanom bojom irisa kreće se u rasponu od 7-85%, a najveća je kod pacijenata sa žuto-smeđim dužicama. Kod pacijenata sa homogeno plavom bojom očiju nisu primećene ove promene, dok se kod onih sa homogeno sivom, zelenom ili braon bojom očiju ove promene javljaju izuzetno retko.

Promena boje dužice je posledica povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima dužice, a ne zbog povećanja broja melanocita. Tipično, braon pigmentacija se koncentrično širi oko zenice prema periferiji tretiranog oka, ali je moguće i parcijalno ili potpuno tamnjenje dužice. Nakon prekida terapije, nije uočeno dalje povećanje količine smeđeg pigmenta u dužici. U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima, ovo se nije moglo dovesti u vezu sa bilo kojim simptomom ili patološkim stanjem. .

Terapija ovim lekom ne utiče na mladeže, niti na pege na dužici. Akumulacija pigmenta u trabekularnoj mreži ili u drugim delovima prednje komore oka nije uočena u kliničkim ispitivanjima. Na osnovu petogodišnjeg kliničkog iskustva može se zaključiti da povećana pigmentacija irisa ne dovodi do negativnih kliničkih sekvela i da se sa primenom leka Latanox može nastaviti, uprkos pojavi pigmentacije irisa. Međutim, pacijente treba redovno pratiti i, u slučaju pogoršanja kliničkog stanja, terapiju lekom Latanox treba obustaviti.

Postoje ograničena iskustva sa primenom leka latanoprost kod pacijenta sa hroničnim glaukomom zatvorenog ugla, pseudofakičnih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa pigmentiranim glaukomom. Nema iskustva o primeni latanoprost kod inflamatornog i neovaskularnog glaukoma ili inflamatornih stanja oka. Latanoprost nema ili ima mali uticaj na zenicu. Ne postoji iskustvo sa njegovom primenom u akutnom napadu glaukoma zatvorenog ugla. Zbog toga se preporučuje oprez pri primeni leka Latanox u ovim oboljenjima, dok se ne stekne više iskustva.

Podaci iz studija o primeni latanoprost tokom perioperativnog perioda kod pacijenata koji su imali operaciju katarakte takođe su ograničeni. Latanox treba koristiti uz oprez i kod ovih pacijenata.

Latanox treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa herpetičnim keratitisom u anamnezi, a njegovu primenu treba izbegavati u slučaju aktivnog keratitisa izazvanog *herpes simplex* virusom kao i kod pacijenata sa istorijom rekurentnog herpetičkog keratitisa specifično povezanog sa primenom analoga prostaglandina.

Prijavljeni edemi makule se javljaju uglavnom kod pacijenata sa afakijom (videti odeljak 4.8), kod pacijenata pseudoafakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva ili prednjom komorom sočiva ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (npr. dijabetička retinopatija i okluzija vene retine). Latanox treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa afakijom i pseudoafakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva, ili prednjom komorom sočiva, ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

Kod pacijenata sa poznatim predisponirajućim faktorima rizika za iritis/uveitis, Latanox mora da se koristi sa oprezom.

Iskustvo primene latanoprostsa kod pacijenata sa astmom je ograničeno. U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi pogoršanja astme i/ili dispneje. Zbog toga pacijente sa astmom treba lečiti uz oprez dok se ne stekne dovoljno iskustva, videti takođe poglavlje 4.8.

Zapažena je diskoloracija periorbitalne kože, ali većina izveštaja se odnosila na pacijente japanskog porekla. Dosadašnja iskustva pokazuju da ova promena nije trajna i u pojedinim slučajevima se povukla tokom dalje primene leka latanoprost.

Latanoprost može postepeno da izazove promenu trepavica i velus dlaka u okolini oka koje se leči. Promene uključuju povećanje dužine, debljine, pigmentacije, broja trepavica ili dlačica i nepravilan pravac rasta trepavica. Promene na trepavicama su reverzibilne i povlače se nakon prekida primene latanoprostsa.

Latanox sadrži benzalkonijum-hlorid koji se često koristi kao konzervans u preparatima za okularnu upotrebu. Benzalkonijum-hlorid može izazvati tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju, može da izazove iritaciju oka i promenu boje mekih kontaktnih sočiva. Zbog toga, pacijente sa suvim očima ili kod kojih je oštećena kornea (rožnjača), treba pažljivo pratiti u slučaju česte ili produžene upotrebe leka Latanox. Kontaktna sočiva mogu apsorbovati benzalkonijum-hlorid, pa je potrebno pre stavljanja kapi skinuti kontaktna sočiva i ponovo ih staviti nakon 15 minuta (videti odeljak 4.2.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Podaci o efikasnosti i bezbednosti u uzrasnom dobu mlađem od 1 godine (4 pacijenta) su veoma ograničeni (videti poglavlje 5.1) Nisu dostupni podaci o primeni kod prevremeno rođene dece (kod koje je gestaciono doba bilo manje od 36 nedelja).

Kod dece uzrasta od 0 do manje od 3 godine koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma (PCG), prva linija terapije je hirurška intervencija (npr. trabekulotomija/goniotomija).

Još uvek nije ustanovljena dugoročna bezbednost primene kod dece.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Definitivni podaci o interakcijama sa drugim lekovima nisu raspoloživi.

Zabeleženi su slučajevi paradoksalnog povećanja očnog pritiska kod istovremene okularne upotrebe dva analoga prostaglandina. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili derivata prostaglandina.

## Pedijatrijska populacija

Studije o interakcijama izvođene su samo kod odraslih.

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Bezbednost ovog leka za upotrebu u humanoj trudnoći nije utvrđena. Ovaj lek poseduje farmakološke efekte koji mogu da budu potencijalno opasni za tok trudnoće, fetus ili novorođene (videti tačku 5.3). Shodno tome, Latanox ne treba koristiti u toku trudnoće.

#### Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti se mogu izlučiti u majčino mleko i zbog toga treba prekinuti primenu leka Latanox kod pacijentkinja koje doje, odnosno, ako se koristi, tada treba prekinuti sa dojenjem.

#### Plodnost

U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav uticaj na fertilitet mužjaka ili ženki (videti poglavlje 5.3).

### 4.7. Uticaj leka sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Generalno, kod svih oftalmoloških preparata, ukapavanje kapi za oči može da prouzrokuje prolazno zamućenje vida. Pacijent ne treba da upravlja vozilom niti da rukuje mašinama dok se zamućenje vida ne povuče.

### 4.8. Neželjena dejstva

#### a. Sažetak bezbednosnog profila

Većina neželjenih reakcija se odnosi na okularni sistem. Tokom otvorene petogodišnje studije u kojoj je ispitivana bezbednost primene latanopropa, kod 33% pacijenata došlo je do razvoja pigmentacije dužice (videti odeljak 4.4). Druge okularne neželjene reakcije su uglavnom prolazne i javljaju se prilikom primene leka.

#### b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti na sledeći način: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma česta $\geq 1/10$	Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Veoma retka $< 1/10000$
Infekcije i infestacije				Herpetički keratitis*§	
Poremećaji nervnog sistema			Glavobolja*; vrtoglavica*		
Poremećaji oka	Hiperpigmentacija dužice; blaga do umerena konjunktivalna hiperemija; iritacija oka (osećaj žarenja i grebuckanja u oku, osećaj pečenja, svrab, bockanje, osećaj prisustva	Tačkasti keratitis, uglavnom bez simptoma; blefaritis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis*	Edem oćnog kapka; suvo oko; keratitis*; zamućen vid; edem makule uključujući cistoidni makularni edem*;	Iritis*; edema rožnjače*; erozija rožnjače; periorbitalni edem; <i>trichiasis</i> *; <i>distichiasis</i> ; ciste na irisu*§; lokalizovana kožna reakcija na oćnim kapcima;	Periorbitalne promene i promene oćnih kapaka koje dovode do produblivanja sulkusa oćnih kapaka

	stranog tela u oku); promene trepavica i velus dlaka oko očnog kapka (povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja)		uveitis*	tamnjenje palpebralne kože očnih kapaka; pseudopemfigoid konjunktive oka*§	
Kardiološki poremećaji			Angina pektoris; palpitacije*		Nestabilna angina pectoris
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma*; dispneja*	Egzacerbacija astme	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Pruritus	
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mijalgija*; artralgija*		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Bol u grudima*		

\* Neželjene reakcije zabeležene postmarketinški

§ Učestalost neželjene reakcije procenjena korišćenjem "Pravila 3"

Kod nekih pacijenata sa značajno oštećenom rožnjačom, veoma retko su prijavljeni slučajevi kalcifikacije rožnjače koji se dovode u vezu sa primenom kapi za oči koje sadrže fosfate.

#### c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Nema informacija.

#### d. Pedijatrijska populacija

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja ( $\leq 12$  nedelja), koja su obuhvatila 93 (25 i 68) pedijatrijska pacijenta, bezbednosni profil je bio sličan kao kod odraslih i nisu identifikovani novi neželjeni događaji. Kratkotrajni bezbednosni profili u različitim podgrupama pedijatrijskih pacijenata takođe su bili slični (vidite odeljak 5.1). Neželjeni događaji koji su se češće javljali u pedijatrijskoj populaciji u poređenju sa odraslima bili su: nazofaringitis i pireksija.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Osim okularne iritacije i hiperemije konjunktive, druga neželjena dejstva nisu opisana kod predoziranja lekom latanoprost.

Ukoliko se Lanatox kapi slučajno progutaju, potrebno je znati da jedna boca kapi za oči sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% se metaboliše tokom prvog prolaska kroz jetru. Intravenska infuzija 3 mikrograma/kg latanoprost data zdravim dobrovoljcima (kojom se postiže koncentracija u plazmi 200 puta veća od one koja se postiže u kliničkoj praksi) nije izazvala simptome, a doza od 5,5-10 mikrograma/kg izazvala je mučninu, abdominalni bol, vrtoglavicu, umor, napade vrućine i preznjavanje. U eksperimentu na majmunima, latanoprost je primenjen intravenskom infuzijom u dozama do 500 mikrograma/kg bez značajnijih efekata na kardiovaskularni sistem.

Intravenska primena latanoprost kod majmuna je bila povezana sa prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, kod pacijenata sa umerenom bronhijalnom astmom, nije došlo do razvoja bronhokonstrikcije kad je latanoprost aplikovan lokalno u oko u dozi koja je bila sedam puta veća od doze leka latanoprost, koja se primenjuje u kliničkoj praksi.

U slučaju predoziranja lekom Lanatox, kapi za oči, lečenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji glaukoma i miotici. Analozii prostaglandina.

**ATC šifra:** S01EE01

#### Mehanizam delovanja:

Latanoprost, aktivna supstanca leka Lanatox, kapi za oči je analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , i selektivni agonista prostanoidnog FP receptora, koji smanjuje intraokularni pritisak tako što povećava oticanje očne vodice. Smanjenje intraokularnog pritiska uglavnom počinje 3 do 4 sata nakon primene, a maksimalan efekat se postiže posle 8 do 12 sati od primene leka. Očni pritisak ostaje snižen tokom najmanje 24 sata.

Studije na životinjama i ljudima pokazale su da je glavni mehanizam delovanja povećanje uveoskleralnog isticanja, iako je kod ljudi pokazano da dolazi do olakšanog oticanja (smanjenje otpora pri oticanju).

Pivotalne kliničke studije su pokazale da je latanoprost efikasan kao monoterapija. Dodatno su sprovedene i kliničke studije u kojima je ispitivana kombinovana terapija leka latanoprost. Te studije su pokazale da je latanoprost efikasan u kombinaciji sa beta-adrenergičkim antagonistima (timololom). Kratkotrajne studije, u trajanju 1-2 nedelje, pokazuju da se kombinacijom latanoprost sa adrenergičkim agonistima (dipivalil-epinefrin) i oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) postiže aditivni efekat, a sa holinergičkim agonistima (pilocarpin) barem delimično aditivni efekat.

Klinička ispitivanja su pokazala da latanoprost nema značajan efekat na produkciju očne vodice. Takođe nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav efekat na barijeru krv-očna vodica.

Latanoprost, kada se koristi u terapijskim dozama, nema ili ima zanemarljivo mali uticaj na intraokularnu cirkulaciju, što je pokazano u studijama na majmunima. Međutim, tokom lokalne primene, moguća je pojava blage do umerene konjunktivalne ili episkleralne hiperemije.

Hronična primena latanoprost u oko majmuna koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji sočiva nije imala uticaj na krvne sudove retine, što je utvrđeno fluorescentnom angiografijom. Latanoprost nije indukovao isticanje fluoresceina u zadnji segment pseudofakičnog oka kod ljudi, tokom kratkotrajne primene.

Nije utvrđeno da latanoprost, kada se primeni u terapijskim dozama ima značajno farmakološko dejstvo na kardiovaskularni ili respiratorni sistem.

### Pedijatrijska populacija

Efikasnost latanoprost kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina pokazana je u jednoj 12-nedeljnoj, dvostruko-maskiranoj kliničkoj studiji u kojoj je latanoprost upoređivan sa timololom kod 107 pacijenata sa očnom hipertenzijom i pedijatrijskim glaukomom. U studiju su bila uključena novorođenčad koja su imala najmanje 36 nedelja gestacione starosti. Pacijenti su primali ili latanoprost 50 mikrograma/mL jednom dnevno ili timolol 0,5% (ili 0,25% za pacijente mlađe od 3 godine) dva puta dnevno. Primarni parametar efikasnosti bilo je srednje smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) posle 12 nedelja terapije u odnosu na vrednosti na početku studije. Srednje smanjenje IOP u grupi koja je primala latanoprost bilo je slično kao u grupi koja je primala timolol. U svim uzrasnim grupama od 0 do <3 godine, 3 do <12 godina i 12 do 18 godina, prosečno smanjenje IOP u 12. nedelji u latanoprost grupi bilo je slično kao u timolol grupi (videti tabelu). Međutim, podaci o efikasnosti za grupu od 0 do 3 godine se zasnivaju na rezultatima dobijenim od samo 13 pacijenata (latanoprost grupa). Nije pokazana relevantna efikasnost kod 4 pacijenta koja su činila starosnu grupu 0 do < 1 godine u kliničkoj studiji na pedijatrijskim pacijentima. Podaci za prevremeno rođenu decu (gestaciono doba manje od 36 nedelja) nisu dostupni.

Smanjenje intraokularnog pritiska u podgrupi sa primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom (engl. *primary congenital glaucoma* - PCG podgrupa) bilo je slično u latanoprost i timolol grupi. U ne-PCG podgrupi pacijenata (sa npr. juvenilni glaukom otvorenog ugla, glaukomom kod pacijanata sa afakijom) pokazani su slični rezultati kao u PCG podgrupi.

Efekat na IOP uočen je nakon prve nedelje terapije (videti tabelu) i održavao se tokom 12 nedelja studije, kao i kod odraslih.

<b>Tabela: Smanjenje IOP (mmHg) u 12. nedelji u zavisnosti od terapijske grupe (latanoprost vs timolol) i dijagnoze (PCG vs ne-PCG)</b>				
	<b>Latanoprost N=53</b>		<b>Timolol N=54</b>	
Srednja početna vrednost (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Promena u 12. nedelji u odnosu na srednju početnu vrednosti†(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-vrednost u odnosu na timolol	0,2056			
	<b>PCG N=28</b>	<b>Non-PCG N=25</b>	<b>PCG N=26</b>	<b>Non-PCG N=28</b>
Srednje početne vrednosti (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Promena u 12. nedelji u odnosu na srednju početnu vrednosti†(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-vrednost u odnosu na timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardna greška.

†Procena podešena na osnovu modela analize kovarijanse (ANCOVA).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Latanoprost (relativna molekulska masa 432,58) je pro-lek u formi izopropil estra koji sam po sebi nije aktivan, ali posle hidrolize u kiselinu latanoprostu, postaje biološki aktivan.

Prolek se dobro resorbuje kroz korneu i sva količina leka koja uđe u očnu vodicu se tokom ovog prolaska hidrolizuje.

Studije na ljudima su pokazale da se maksimalna koncentracija leka u očnoj vodici postiže za oko dva sata od primene u oko. Kod majmuna, nakon okularne primene, latanoprost se distribuira primarno u prednji segment oka, konjunktive i kapke, a samo male količine leka prolaze u zadnji segment oka.

Praktično ne dolazi do metabolizma latanoprostne kiseline u oku. Glavni metabolizam odvija se u jetri. Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi 17 minuta kod ljudi. Glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4- tetranor metaboliti, u studijama na životinjama, nisu pokazali bilo kakvu ili su ispoljili samo blagu biološku aktivnost, a izlučuju se primarno urinom.

### Pedijatrijska populacija

U otvorenoj farmakokinetičkoj studiji praćene su koncentracije kiseline latanoprostu u plazmi kod 22 odrasla i 25 pedijatrijskih pacijenata (od rođenja do < 18 godina) sa očnom hipertenzijom i glaukomom. Svi pacijenti su lečeni latanoprostom 50 mikrograma/mL, jedna kap dnevno u svako oko, tokom najmanje 2 nedelje. Sistemska izloženost kiselinu latanoprostu bila je oko 2 puta veća kod dece uzrasta 3 do <12 godina i 6 puta veća kod dece mlađe od 3 godine u poređenju sa odraslima, ali je margina bezbednosti za pojavu sistemskih neželjenih efekata i dalje ostala široka (videti odeljak 4.9). U svim starosnim grupama, medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi iznosila je 5 minuta od primene leka. Medijana poluvremena eliminacije iz plazme bila je kratka (<20 minuta), slično kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata, i zahvaljujući tome nije došlo do akumulacije kiseline latanoprostu u sistemske cirkulaciji u stanju ravnoteže.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost latanoprostu nakon sistemske i okularne primene ispitivana je kod nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se generalno dobro podnosi sa marginom bezbednosti između kliničke okularne doze i doze koja dovodi do sistemske toksičnosti od najmanje 1000 puta. Pokazano je da visoke doze latanoprostu, približno 100 puta veće od terapijske doze po kilogramu telesne mase, primenjene intravenski majmunima, koji nisu bili pod anestezijom, dovele su do povećanja brzine disanja što je verovatno bilo posledica kratkotrajne bronhokonstrikcije. U studijama na životinjama, nije utvrđeno da latanoprost poseduje potencijal da izazove senzibilizaciju.

Kod kunića ili majmuna nisu uočeni toksični efekti latanoprostu na oko kada se primeni u dozama do 100 mikrograma/oko/dan (terapijska doza je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Kod majmuna, međutim, pokazano je da latanoprost indukuje povećanu pigmentaciju dužice.

Mehanizam koji dovodi do povećane pigmentacije najverovatnije je stimulacija produkcije melanina u melanocitima dužice, bez uočenih proliferativnih promena. Promene u boji dužice mogu da budu trajne.

U ispitivanju hronične okularne toksičnosti, pokazano je da primena latanoprostu u dozi od 6 mikrograma/oko/dan, indukuje povećanje palpebralne fisure. Ovaj efekat je reverzibilan i javlja se pri dozama većim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi. Ovaj efekat nije bio primećen kod ljudi.

Utvrđeno je da je latanoprost dao negativne rezultate u testovima reverzne mutacije na bakterijama, mutacije gena na ćelijama limfoma miša i mikronukleus testu na mišu. Aberacije hromozoma su uočene *in vitro* na humanim limfocitima. Slični efekti su uočeni za prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , prostaglandin koji se prirodno pojavljuje u organizmu, i ukazuju na klasni efekat.



Dodatne studije mutagenosti na modelu tzv. *in vitro/in vivo* nespecifične sinteze DNK (engl. *unscheduled DNA synthesis*) kod pacova dale su negativne rezultate, što potvrđuje da latanoprost nema mutageni potencijal. Studije karcinogenosti kod miševa i pacova, takođe su dale negativne rezultate.

U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav efekat na plodnost mužjaka i ženki. U studiji ispitivanja embriotoksičnosti kod pacova, nije uočena bilo kakva embriotoksičnost pri intravenskoj primeni latanoprosta u dozama 5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan. Međutim, latanoprost je imao embrioletan efekat kod kunića u dozama od 5 mikrograma/kg/dan i većim.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta klinička doza) izazvala je značajnu embrio-fetalnu toksičnost koja se manifestovala povećanom incidencijom kasnih resorpcija i abortusa i smanjenom težinom fetusa.

Nije utvrđen teratogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Benzalkonijum-hlorid;  
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;  
Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;  
Natrijum-hlorid;  
Voda, prečišćena.

### **6.2. Inkompatibilnost**

*In vitro* studije su pokazale da do pojave taloga dolazi u slučaju mešanja kapi za oči koje sadrže tiomersal sa lekom Latanox, kapi za oči. Ukoliko se koristi takva kombinacija, kapi za oči treba primeniti u vremenskom razmaku od najmanje 5 minuta.

### **6.3. Rok upotrebe**

24 meseca.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja boce: 4 nedelje, na temperaturi do 25 °C.

### **6.4. Posebne mere opreza upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u frižideru, na temperaturi do  $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je plastična boca sa kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE) i zatvaračem sa sigurnosnim prstenom od polietilena visoke gustine (HDPE).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna ili tri boce sa kapaljkom sa 2,5 mL rastvora i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

JGL D.O.O. BEOGRAD-SOPOT, Milosava Vlajića 110, Beograd - Sopot

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-01207-17-001 (*Latanox*<sup>®</sup>, 1x2,5 mL)

515-01-01208-17-001 (*Latanox*<sup>®</sup>, 3x2,5 mL)

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 15.08.2012

Datum poslednje obnove dozvole: 11.12.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2017.