

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Xalatan® 50 mikrograma/mL kapi za oči, rastvor

INN: latanoprost

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora sadrži 50 mikrograma latanoprost. Jedna kap rastvora sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
50% rastvor benzalkonijum-hlorida kao konzervans 0,2 mg/mL;
natrijum-dihidrogenfosfat monohidrat 4,60 mg/mL;
natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni 4,74 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.
Rastvor je bistra, bezbojna tečnost.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska kod odraslih pacijenata (uključujući i starije pacijente) 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 koja se ukapava u obolelo oko (oči) jednom dnevno. Optimalni efekat se postiže primenom leka Xalatan uveče.

Doziranje leka Xalatan ne sme biti češće od jednom dnevno, jer je pokazano da pri češćoj primeni opada njegov efekat na smanjenje intraokularnog pritiska.

Ukoliko se jedna doza propusti, lečenje treba nastaviti primenom sledeće doze, kao što je propisano.

Pedijatrijska populacija

Xalatan kapi za oči mogu se primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata u istim dozama koje se preporučuju kod odraslih. Nisu dostupni podaci o primeni kod prevremeno rođene dece (kod koje je gestaciono doba manje od 36 nedelja). Podaci o primeni u starosnom dobu < 1 godine (4 pacijenta) su veoma ograničeni (videti odeljak 5.1).

Način primene

Kao i kod primene bilo kojih kapi za oči, u cilju smanjenja moguće sistemske resorpcije leka, preporuka je da se suzna kesica pritisne prstom u nivou medijalnog kantusa tokom jednog minuta. To bi trebalo učiniti svaki put neposredno posle ukapavanja kapi.

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

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

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

Lek Xalatan može postepeno da promeni boju oka povećavajući količinu smeđeg pigmenta u irisu. Pre započinjanja terapije, pacijenta treba upoznati sa mogućnošću trajne promene boje oka. Unilateralna terapija može da rezultuje trajnom heterohromijom.

Ova promena u boji očiju predominantno se viđa kod pacijenta sa mešanom bojom irisa, npr. plavo-smeđa, sivo-smeđa, žuto-smeđa i zeleno-smeđa. U studijama sa latanoprostom, promena obično nastupa u prvih osam meseci terapije, retko za vreme druge ili treće godine i ne viđa se posle četvrte godine lečenja. Stepenn 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 irisa (videti odeljak 4.8). U većini slučajeva promena boje irisa bila je blaga i često nije bila klinički primećena. Učestalost ove promene kod pacijenta sa mešanom bojom irisa kreće se u rasponu od 7-85%, s tim da se sa najvećom učestalošću javlja kod irisa žuto-smeđe boje. Kod pacijenta sa homogeno plavom bojom očiju nisu primećene ove promene, dok se kod onih sa homogeno sivom, zelenom ili smeđom bojom očiju ove promene javljaju izuzetno retko.

Opisana promena boje nastaje zbog povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima irisa, a ne zbog povećanog broja melanocita. Tipično, smeđa pigmentacija se koncentrično širi oko zenice prema periferiji tretiranog oka; ali ceo iris ili njegovi delovi mogu postati braonkasto obojeni. Dalje povećanje smeđe pigmentacije irisa nije primećeno posle prekida terapije. 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 irisu. 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 Xalatan može nastaviti, uprkos pojavi pigmentacije irisa. Međutim, pacijente treba redovno pratiti i, u slučaju pogoršanja kliničkog stanja, terapiju lekom Xalatan treba obustaviti.

Postoje ograničena iskustva sa primenom leka Xalatan kod pacijenta sa hroničnim glaukomom zatvorenog ugla, pseudofakičnih pacijenta sa glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa pigmentarnim glaukomom. Iskustvo ne postoji u slučaju inflamatornog i neovaskularnog glaukoma ili inflamatornih stanja oka. Lek Xalatan nema ili ima veoma mali efekat na zenicu, ali ne postoji iskustvo sa njegovom primenom u akutnom napadu glaukoma zatvorenog ugla. Zbog toga se, dok se ne stekne više iskustva, preporučuje oprezna primena leka Xalatan u tim stanjima.

Postoje ograničeni podaci iz studija o perioperativnoj upotrebi leka Xalatan tokom hirurškog tretmana katarakte, pa lek Xalatan treba sa oprezom koristiti kod takvih pacijenata.

Lek Xalatan treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa podacima o herpetičkom keratitisu u anamnezi, a njegovu primenu treba izbegavati u slučajevima aktivnog *herpes simplex* keratitisa, 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 sa pseudoafakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva ili prednjom komorom sočiva ili kod pacijenata sa poznatim rizikom za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što su dijabetična retinopatija i okluzija vene retine). Lek Xalatan 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 faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

Kod pacijenata sa poznatim predisponirajućim faktorima rizika za iritis/uveitis lek Xalatan se mora koristiti sa oprezom.

Postoji ograničeno iskustvo sa primenom leka Xalatan kod pacijenata sa astmom, a u postmarketinškom periodu postoje prijavljeni slučajevi pogoršanja astme i/ili dispneje. Takvim pacijentima lek treba primenjivati sa oprezom, dok se ne stekne više iskustva; videti takođe odeljak 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 Xalatan.

Latanoprost može postepeno da izazove promenu trepavica, i velus dlaka u okolini tretiranog oka. Ove promene uključuju povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja trepavica i velus dlaka, kao i nepravilan pravac rasta trepavica. Promene na trepavicama su reverzibilne i povlače se nakon prestanka terapije.

Konzervans

Lek Xalatan sadrži benzalkonijum-hlorid, koji se uobičajeno koristi kao konzervans u oftalmološkim preparatima. Dostupni su ograničeni podaci koji pokazuju da nema razlike u profilu neželjenih događaja kod dece i kod odraslih. Međutim, generalno, oči snažnije reaguju na određeni stimulus kod dece nego kod odraslih. Iritacija može imati uticaja na adherencu kod dece. Benzalkonijum-hlorid može da izazove iritaciju oka, simptome suvog oka i može da utiče na suzni film i površinu rožnjače. Lek Xalatan treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa suvim okom, ili kod pacijenata gde je kornea oštećena. Pacijente treba pratiti kod produžene upotrebe leka.

Kontaktna sočiva

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 odeljak 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, 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 leka nisu raspoloživi.

Postoje prijavljeni slučajevi paradoksalnog povišenja intraokularnog pritiska koji se javlja posle istovremene okularne primene dva prostaglandinska analoga. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili prostaglandinskih derivata.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost ovog leka za primenu u humanoj trudnoći nije utvrđena. On poseduje farmakološke efekte koji mogu da budu potencijalno opasni za tok trudnoće, fetus ili novorođenče. Prema tome, lek Xalatan ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu da pređu u majčino mleko, pa zbog toga dojilje ne treba da koriste lek Xalatan, odnosno, ako ga koriste, tada treba da prekinu s dojenjem.

Plodnost

U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav uticaj na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Xalatan ima neznatan uticaj na 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 uočenih neželjenih reakcija odnosi se na okularni sistem. U otvorenoj petogodišnjoj studiji bezbednosti, kod 33% pacijenata razvila se pigmentacija irisa (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 česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznati (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)
Infekcije i infestacije				Herpetički keratitis*§	
Poremećaji nervnog sistema			Glavobolja*; vrtoglavica*		
Poremećaji oka	Povećana pigmentacija irisa; blaga do umerena konjunktivalna hiperemija; iritacija oka (osećaj žarenja i grebuckanja u oku, svrab, bockanje, osećaj prisustva stranog tela u oku); promena trepavica i velus dlaka oko očnog kapka (povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja)	Tačkasti keratitis, uglavnom bez simptoma; blefaritis; bol u oku, fotofobija, konjunktivitis*	Edem očnih kapaka; suvoća oka; keratitis*; zamućenje vida; edem makule uključujući cistoidni edem makule*; uveitis*	Iritis*; edem rožnjače*; erozije rožnjače; periorbitalni edem; trihijaza*; distihijaza; ciste na irisu*§; lokalizovana kožna reakcija na očnim kopcima; tamnjenje palpebralne kože na kopcima; pseudopemfigoid konjunktive oka*§	Periorbitalne promene i promene na očnim kopcima koje dovode do produbljanja sulkusa očnog kapka
Kardiološki poremećaji			Angina; palpitacije*		Nestabilna angina
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma*; dispneja*	Egzacerbacija astme	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Svrab	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mialgija*; 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 pojedinih neželjenih reakcija

Nema informacija.

d. Pedijatrijska populacija

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja (≤ 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. Kratkoročni bezbednosni profili u različitim podgrupama pedijatrijskih pacijenata takođe su bili slični (videti 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Izuzev iritacije oka i konjunktivalne hiperemije, drugi neželjeni efekti nisu opisani kod predoziranja lekom Xalatan.

Terapija

Ako dođe do slučajne ingestije leka Xalatan, sledeće informacije mogu da budu od koristi: jedna bočica sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% leka se metaboliše za vreme prvog prolaska kroz jetru. Intravenska infuzija 3 mikrograma/kg kod zdravih dobrovoljaca (kojom se postiže koncentracija u plazmi 200 puta veća od one koja se postiže u kliničkoj praksi) nije izazvala simptome, ali je doza od 5,5-10 mikrograma/kg prouzrokovala mučninu, abdominalni bol, vrtoglavicu, umor, napade vrućine i znojenje. 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 bila je praćena prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, kod pacijenata sa umerenim oblikom bronhijalne astme, nije došlo do razvoja bronhokonstrikcije kada je latanoprost aplikovan lokalno na oko u dozi koja je bila sedam puta veća od doze leka Xalatan koja se primenjuje u kliničkoj praksi.

Ako dođe do predoziranja lekom Xalatan, terapija je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analizi prostaglandina

ATC šifra: S01EE01

Aktivna supstanca latanoprost, analog prostaglandina F_{2α}, je selektivni agonista prostanoidnog FP receptora koji dovodi do smanjenja intraokularnog pritiska tako što povećava oticanje očne vodice. Smanjenje intraokularnog pritiska kod ljudi počinje oko 3-4 sata posle primene, a maksimalni efekat se postiže posle 8-12 sati. Smanjenje pritiska se održava tokom najmanje 24 sata.

Studije sprovedene na životinjama i ljudima ukazuju na to da je glavni mehanizam dejstva povećano uveoskleralno oticanje očne vodice, premda je kod čoveka pokazano da dolazi do olakšanog oticanja (smanjenje otpora oticanju).

Pivotalne kliničke studije su pokazale da je lek Xalatan efikasan kao monoterapija. Dodatno su sprovedene i kliničke studije u kojima je ispitivana kombinovana upotreba leka Xalatan. Te studije uključuju i one u kojima je pokazano da je latanoprost efikasan u kombinaciji sa beta-adrenergičkim antagonistima (timolol). Kratkotrajne studije (u trajanju od 1-2 nedelje) ukazuju 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 nema ili ima zanemarljivo mali uticaj na intraokularnu cirkulaciju kada se koristi u terapijskim dozama, što je pokazano u studijama na majmunima. Ipak, tokom lokalne primene moguća je pojava blage do umerene konjunktivalne ili episkleralne hiperemije.

Hronični tretman oka majmuna latanoprostom, koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji sočiva, nije uticao na krvne sudove retine što je potvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

Latanoprost nije indukovao isticanje fluoresceina u zadnji segment pseudoafakičnog ljudskog oka tokom kratkotrajne primene.

Nije utvrđeno da latanoprost primenjen u kliničkim dozama ima značajne farmakološke efekte na kardiovaskularni ili respiratorni sistem.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost leka Xalatan kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina pokazana je u 12-nedeljnom, dvostruko-maskiranom kliničkom ispitivanju primene latanoprost u poređenju sa timololom kod 107 pacijenata kojima je dijagnostikovana okularna hipertenzija i pedijatrijski glaukom. U ispitivanje su uključena samo novorođenčad koja su dostigla najmanje 36 nedelja gestacione starosti. Pacijenti su primali ili latanoprost 0,005% jednom dnevno ili timolol 0,5% (odnosno 0,25% kod ispitanika mlađih od 3 godine) dva puta dnevno. Primarni parametar efikasnosti bilo je srednje smanjenje intraokularnog pritiska 12. nedelje studije u odnosu na početnu vrednost. Srednje smanjenje intraokularnog pritiska u grupi koja je primala latanoprost bilo je slično kao u grupi koja je primala timolol. U svim uzrastima (0 do < 3 godine, 3 do < 12 godina i 12 do 18 godina), srednje smanjenje intraokularnog pritiska 12. nedelje u latanoprost grupi bilo je slično kao u timolol grupi. Ipak, podaci o efikasnosti u uzrastu 0 do < 3 godine zasnivali su se na samo 13 pacijenata koji su primali latanoprost. Nije pokazana relevantna efikasnost kod 4 pacijenta koja su činila starosnu grupu 0 do < 1 godine u kliničkoj studiji na pedijatrijskim pacijentima. Podaci kod prevremeno rođene dece (gestaciono doba manje od 36 nedelja) nisu dostupni.

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

Efekat smanjenja intraokularnog pritiska primećen je nakon prve nedelje terapije (videti tabelu) i održavao se tokom dvanaestonedeljnog perioda studije, kao i kod odraslih.

Tabela: Smanjenje intraokularnog pritiska (mmHg) 12. nedelje prema aktivnoj terapijskoj grupi i početnoj dijagnozi

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Srednja početna vrednost (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Promena u 12. nedelji u odnosu na srednju početnu vrednost [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -vrednost u odnosu na timolol	0,2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Srednja početna vrednost (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 vrednost [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -vrednost u odnosu na timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardna greška.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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.

Pro-lek se dobro resorbuje kroz rožnjaču i sav lek koji pređe u očnu vodicu hidrolizuje tokom prolaza kroz rožnjaču.

Distribucija

Studije na ljudima pokazuju da se makismalna koncentracija leka u očnoj vodici postiže za oko dva sata od topikalne primene latanoprostu. Posle topikalne primene kod majmuna, latanoprost se raspodeljuje primarno u prednji segment oka, konjunktive (vežnjače) i očne kapke. Samo neznatne količine leka prelaze u zadnji segment oka.

Biotransformacija i eliminacija

Praktično ne dolazi do metabolizma kiseline latanoprostu u oku. Glavni metabolizam leka odvija se u jetri. Poluvreme eliminacije leka 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 biološku aktivnost ili su ispoljili samo blagu biološku aktivnost. Izlučuju se primarno urinom.

Pedijatrijska populacija

Otvorena farmakokinetička studija praćenja koncentracije kiseline latanoprostu u plazmi sprovedena je na 22 odrasla i 25 pedijatrijskih pacijenata (od rođenja do < 18 godina starosti) sa očnom hipertenzijom i glaukomom. Sve uzrasne grupe su primale latanoprost 0,005%, po jednu kap dnevno u oba oka tokom najmanje 2 nedelje. Sistemska izloženost kiselinu latanoprostu bila je približno dva puta veća kod pacijenata uzrasta 3 do < 12 godina i šest puta veća kod dece uzrasta < 3 godine u poređenju sa odraslima, ali je margina bezbednosti za pojavu sistemskih neželjenih reakcija ostala široka (videti odeljak 4.9). Medijana vremena za koje se postižu maksimalne koncentracije u plazmi nakon primene leka iznosila je 5 minuta u svim starosnim grupama. Medijana poluvremena eliminacije iz plazme bila je kratka (< 20 minuta), slično kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata, i nije dolazilo do akumulacije kiseline latanoprostu u sistemske cirkulaciji u stanju ravnoteže.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost latanoprostta 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 velike doze latanoprostta, približno 100 puta veće od terapijske doze po kilogramu telesne mase, primenjene intravenski neanestetisanim majmunima, povećavaju stepen respiracije, verovatno refleksno zbog kratkotrajne bronhokonstrikcije. U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost poseduje senzibilišuća svojstva.

Kod kunića ili majmuna nisu uočeni toksični efekti latanoprostta 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 irisa.

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

U ispitivanju hronične toksičnosti na oko, pokazano je da primena latanoprostta 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.

Latanoprost je ispoljio negativan efekat u testovima reverzne mutacije na bakterijama, genske mutacije kod mišjeg limfoma i u mikronukleusnom testu kod miša. Hromozomske aberacije su uočene *in vitro* u kulturama humanih limfocita. Slični efekti su uočeni i sa prostaglandinom F_{2α}, koji se prirodno nalazi u organizmu, što pokazuje da se radi o klasnom efektu prostaglandina.

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

U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav efekat na fertilitet mužjaka i ženki. U ispitivanjima embriotoksičnosti kod pacova nije uočena embriotoksičnost leka primenjenog intravenski u dozama od 5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan. Međutim, latanoprost indukuje embrioletalne efekte kod kunića pri dozama od 5 mikrograma/kg/dan i većim.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta veća od kliničke doze) prouzrokuje značajnu embrofetalnu toksičnost koja se karakteriše povećanom incidencom kasne resorpcije i abortusa i smanjenom masom fetusa.

Nije utvrđen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- natrijum-hlorid;
- benzalkonijum-hlorid, 50% rastvor;
- natrijum-dihidrogenfosfat monohidrat;
- natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

In vitro studije su pokazale da dolazi do precipitacije kada se kapi za oči koje sadrže tiomersal mešaju sa lekom Xalatan. Ako se upotrebljavaju takvi preparati, kapi za oči treba ukapavati u razmaku od najmanje pet minuta.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

Posle prvog otvaranja bočice, lek je hemijski i fizički stabilan u roku od 28 dana na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

U cilju očuvanja mikrobiološke ispravnosti, rok upotrebe leka posle prvog otvaranja bočice ne sme biti duži od 28 dana ukoliko se čuva u originalnom pakovanju.

Isključiva odgovornost korisnika su rok upotrebe leka i uslovi koji su ostvareni pre primene leka.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorenu bočicu čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica sa kapaljkom (providna plastika bele boje), zapremine 5 mL od polietilena niske gustine (LDPE) i navojnim zatvaračem (plastika bele boje) od polietilena visoke gustine (HDPE) i zaštitnom kapom (providna plastika bele boje) od polietilena niske gustine (LDPE).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu sa 2,5 mL rastvora kapi za oči i Uputstvo za lek.

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

Zaštitnu kapu treba ukloniti pre upotrebe.

Ne treba dodirivati oko, očni kapak, okolna tkiva niti bilo koje druge površine vrhom bočice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02968-18-001

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

Datum prve dozvole: 04.11.2003.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.