

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Latidrop 50 mikrograma/mL, kapi za oči, rastvor

INN: latanoprost

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL kapi za oči, rastvora sadrži 50 mikrograma latanopropa.

Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrogram latanopropa.

Pomoćne supstance: svaki mL kapi za oči rastvora sadrži 0,2 mg benzalkonijum - hlorida.

Kompletnu listu pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, bezbojni vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i intraokularnom hipertenzijom.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučeno doziranje za odrasle uključujući i starije osobe:

Preporučena primena Latidrop, kapi za oči, je jedna kap u obolelo oko (oči) jednom dnevno. Optimalno dejstvo se postiže kada se kapi primenjuju uveče.

Doziranje leka Latidrop, kapi za oči, ne sme biti češće od jednom dnevno pošto je pokazano da pri češćoj primeni opada njegov efekat na smanjenje intraokularnog pritiska.

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

Kao i kod drugih kapi za oči, da bi se sprečila sistemska resorpcija, preporučuje se da se neposredno nakon stavljanja kapi u oko, suzna kesica pritisne u medijalnom uglu tokom jednog minuta.

Kontaktne sočiva treba skinuti pre primene kapi za oči, a možete ih vratiti u oči najranije 15 minuta nakon ukapavanja.

Ukoliko koristite još neke oftalmološke lekove za lokalnu primenu, treba ih primeniti sa razmakom od najmanje pet minuta.

Deca

Ne preporučuje se primena Latidrop kapi za oči kod dece pošto bezbednost i efikasnost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na latanoprost ili na neku od pomoćnih materija navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Latanoprost može postepeno dovesti do promene boje oka povećavajući količinu braon pigmenta u dužici. Pre započinjanja terapije, pacijenta treba obavestiti da tokom terapije može doći do trajne promene boje oka. Primena latanoprost samo u jedno oko može dovesti do permanentne heterohromije.

Promene u boji očiju najčešće se javljaju kod pacijenata sa mešovito obojenim dužicama npr. plavo – smeđe, sivo - smeđe, žuto – smeđe i zeleno – smeđe. U studijama sa latanoprostom, do promene boje dužice obično je dolazilo tokom prvih 8 meseci lečenja, ređe tokom druge ili treće godine, a nije uočeno posle četvrte godine terapije. Brzina progresije pigmentacije dužice smanjuje se sa vremenom i postaje stabilna nakon 5 godina terapije. Efekti povećane pigmentacije dužice pri lečenju dužem od 5 godina nisu ispitivani. Tokom otvorene 5-godišnje studije u kojoj je ispitivana bezbednost primene latanoprost, kod 33% pacijenata došlo je do razvoja pigmentacije dužice (videti odeljak 4.8). U većini slučajeva, promena boje dužice je blaga i često nije klinički uočljiva. Incidenca pigmentacije dužice kod pacijenata sa mešovito obojenim dužicama iznosi od 7 – 85%, a najveća je kod pacijenata sa žuto – smeđim dužicama. Kod pacijenata sa homogeno plavim očima nisu uočene promene, a kod pacijenata sa homogeno sivim, zelenim ili braon očima promene se viđaju veoma retko.

Promena boje dužice je posledica povećanja količine melanina u melanocitima dužice, a ne povećanja broja melanocita. U zahvaćenom oku smeđa pigmentacija se najčešće koncentrično širi od zenice prema periferiji, ali moguće je i potpuno ili parcijalno tamnjenje dužice. Nakon prekida terapije, nije uočeno dalje povećanje količine smeđeg pigmenta u dužici. U kliničkim studijama sprovedenim do danas pokazano je da promena boje dužice nije povezana sa bilo kakvim simptomima ili patološkim promenama.

Lečenje latanoprostom nije imalo uticaj na nevuse i pege u području dužice. U kliničkim studijama sa latanoprostom pokazano je da ne dolazi do akumulacije pigmenta niti u području trabekularne mreže niti u drugim delovima prednje očne komore. Petogodišnje kliničko iskustvo pokazuje da povećanje pigmentacije dužice nije povezano sa negativnim kliničkim posledicama, te se lečenje latanoprostom može nastaviti i ukoliko dođe do pigmentacije dužice. Međutim, pacijente treba redovno pratiti i ukoliko to kliničko stanje pacijenta nalaže, lečenje latanoprostom treba prekinuti.

Iskustvo u primeni latanoprost je ograničeno kod pacijenata s glaukomom zatvorenog ugla, pseudoafakičnih pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa pigmentnim glaukomom. Nema iskustva u primeni latanoprost kod pacijenata sa inflamatornim i neovaskularnim glaukomom, inflamatornim bolestima oka ili kongenitalnim glaukomom. Latanoprost nema ili ima mali uticaj na zenicu. Ne postoje podaci o delovanju kod akutnog napada glaukoma zatvorenog ugla. Zbog toga se preporučuje oprez pri primeni leka Latidrop u ovim oboljenjima.

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

Latidrop treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa herpetičnim keratitisom u anamnezi, a treba ga izbegavati u slučaju aktivnog keratitisa uzrokovanog herpes simplex virusom kao i kod pacijenata sa rekurentnim herpetičnim keratitisom povezanim sa primenom prostaglandinskih analoga.

Slučajevi makularnog edema prijavljeni su (videti odeljak 4.8) uglavnom kod afakičnih pacijenata, kod

pseudoafakičnih pacijenata sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva ili prednjom očnom komorom i kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (npr. dijabetička retinopatija i okluzija retinalne vene). Zbog toga se preporučuje oprez pri upotrebi leka Latidrop kod ovih pacijenata.

Latidrop treba koristiti uz oprez i kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj iritisa/uveitisa.

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, (videti odeljak 4.8).

Prijavljena je promena boje kože oko očiju, većinom u populaciji japanskih pacijenata. Dosadašnje iskustvo pokazuje da ova promena nije trajna i u pojedinim slučajevima nestala je tokom dalje primene latanoprostsa.

Latanoprost može postepeno dovesti do promene na trepavicama i velus dlakama oko oka koje se leči. Ove promene uključuju povećanje dužine, gustine, pigmentacije, broja i nepravilan rast trepavica. Promene na trepavicama su reverzibilne i povlače se nakon prekida primene latanoprostsa.

Latidrop sadrži benzalkonijum – hlorid koji se često koristi kao konzervans u kapima za oči. Benzalkonijum – hlorid može izazvati tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju, iritaciju oka i obezbojavanje 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 Latidrop. Kontaktna sočiva mogu apsorbovati benzalkonijum – hlorid pa ih je potrebno izvaditi iz očiju pre primene latanoprostsa, a ponovo se mogu staviti najmanje 15 minuta nakon primene leka (videti odeljak 4.2).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Definitivni podaci o interakciji sa lekovima nisu dostupni.

Prijavljena su paradoksalna povišenja intraokularnog pritiska pri istovremenoj oftalmološkoj primeni dva prostaglandinska analoga. Zbog toga se ne preporučuje upotreba dva ili više prostaglandina, prostaglandinskih analoga ili derivata prostaglandina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost upotrebe ovog leka tokom trudnoće nije ustanovljena. Postoje potencijalni rizični farmakološki efekti u pogledu toka trudnoće, fetusa i novorođenčeta. Zbog toga lek Latidrop ne treba upotrebljavati tokom trudnoće.

Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu proći u majčino mleko i zbog toga Latidrop ne treba da koriste žene koje doje, ili dojenje treba prekinuti.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i kod drugih preparata za oči, ukapavanje kapi za oči može uzrokovati prolaznu zamućenost vida. Dok to ne prođe pacijent ne treba da vozi ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Većinu neželjenih događaja činili su poremećaji na oku. Tokom otvorene 5-godišnje studije u kojoj je ispitivana bezbednost primene latanoprost, kod 33% pacijenata došlo je do razvoja pigmentacije dužice – irisa (videti odeljak 4.4). Ostali neželjeni događaji na očima bili su prolazni i javljali su se samo tokom primene latanoprost.

Prema učestalosti neželjeni događaji se svrstavaju u: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i veoma retke ($< 1/10\ 000$) i neželjene događaje nepoznate frekvence (frekvencija se ne može odrediti na osnovu raspoloživih podataka).

Infekcije i infestacije

Retko: Herpetični keratitis*

Poremećaji oka

Veoma često: povećanje pigmentacije dužice; blaga do umerena hiperemija konjunktive i iritacija oka (osećaj grebuckanja, pečenja, svraba, probadanja i prisustva stranog tela u oku); promene na trepavicama i dlakama (velus dlačice) (povećanje dužine, gustine, broja i pigmentacije).

Često: prolazne tačkaste erozije epitela, najčešće bez simptoma; blefaritis; bol u oku, fotofobija, konjuktivitis*.

Povremeno: edem očnih kapaka; suve oči; keratitis*; zamagljen vid, makularni edem uključujući cistoidni makularni edem*, uveitis*.

Retko: iritis*; edem kornee*, erozija kornee; periorbitalni edem; nepravilan rast trepavica koji može dovesti do iritacije oka*; dodatni red trepavica na otvorima Meibomovih žlezda (distihijaza), ciste dužice*, lokalizovane reakcije na koži kapaka; tamnjenje palpebralne kože, pseudopemfigoid konjunktive*.

Veoma retko: promene oko oka i na kapku mogu dovesti do produblivanja sulkusa očnog kapka

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno: glavobolja*, vrtoglavica.

Kardiološki poremećaji

Povremeno: angina, palpitacije*.

Veoma retko: nestabilna angina pectoris.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: astma*, dispneja*.

Retko: pogoršanje postojeće astme.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: osip.

Retko: pruritus

Poremećaji mišićno-koštano-sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: mijalgija*, artralgiya*.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: bol u grudima*.

*Neželjene reakcije zabeležene u postmarketinškim studijama.

Slučajevi kornealne kalcifikacije su prijavljeni veoma retko, kod pacijenata sa značajnim oštećenjem

rožnjače, a vezuju se za upotrebu kapi za oči koje sadrže fosfate.

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

Osim iritacije oka i konjunktivalne hiperemije, nisu poznata druga neželjena dejstva nakon predoziranja lekom Latidrop.

Ukoliko se Latidrop nenamerno proguta sledeće informacije mogu biti korisne: Jedna bočica sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% se metaboliše tokom prvog prolaza kroz jetru. Intravenska infuzija od 3 mikrograma/kg kod zdravih dobrovoljaca nije izazvala nikakve simptome, ali je doza od 5,5 – 10 mikrograma/kg izazvala mučninu, abdominalni bol, nesvesticu (vrtoglavicu), zamor, valunge i znojenje. Kod majmuna su intravenskom infuzijom davane doze latanoprost do 500 mikrograma/kg bez značajnih efekata na kardiovaskularni sistem.

Intravenska primena latanoprost kod majmuna bila je povezana sa prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, kod pacijenata sa blagom bronhijalnom astmom nije dolazilo do bronhokonstrikcije pri topikalnoj primeni (ukapavanjem u oko) latanoprost u dozama sedam puta većim od kliničkih doza leka Latidrop.

Ukoliko dođe do predoziranja leka Latidrop ečenje treba da bude simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji glaukoma i miotici, analozi prostaglandina

ATC kod: S01EE01

Latanoprost, analog prostaglandina F_{2alfa}, selektivni agonista prostanooidnog FP receptora, dovodi do smanjenja intraokularnog pritiska tako što povećava oticanje očne vodice. Smanjenje intraokularnog pritiska uglavnom počinje 3 do 4 sata nakon primene, a maksimalan efekat se postiže za 8 do 12 sati. Očni pritisak ostaje snižen tokom 24 sata.

Studije na životinjama i ljudima pokazale su da je glavni mehanizam delovanja povećanje uveoskleralnog isticanja, iako je kod ljudi uočeno i izvesno smanjenje otpora pri isticanju.

Pivotalne kliničke studije pokazale su da je latanoprost efikasan kao monoterapija. Dodatno su sprovedene i kliničke studije kombinovane terapije, koje su pokazale da je latanoprost efikasan u kombinaciji sa beta-adrenergičkim antagonistima (timololom). Kratkotrajne studije, u trajanju od 1 do 2 nedelje, pokazuju da se kombinacijom latanoprost sa adrenergičkim agonistima (dipivalil epinefrin) i oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) dobija aditivan efekat, a sa holinergičkim agonistima (pilocarpin) delimično aditivan efekat.

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

Studije na majmunima pokazale su da latanoprost, kada se koristi u terapijskim dozama, nema ili ima zanemarljivo mali uticaj na cirkulaciju krvi u oku. Međutim, tokom lokalne primene, moguća je pojava blage do umerene konjunktivalne ili episkleralne hiperemije.

Hronična primena latanoprost u oči majmuna koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji sočiva nije imala uticaj na krvne sudove retine, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

Tokom kratkotrajne primene latanoprost nije izazvao curenje fluoresceina u zadnji segment pseudoafakičnog oka kod čoveka.

Nije utvrđeno da latanoprost kada se primeni u terapijskim dozama ima značajne farmakološke efekte na kardiovaskularni ili respiratorni sistem.

Deca

Ne preporučuje se upotreba Latidrop kapi za oči kod dece pošto bezbednost i efikasnost u ovoj populaciji pacijenata nisu ustanovljene.

5.2. Farmakokinetički podaci

Latanoprost je izopropil estar, prolek, koji sam po sebi nije aktivan, ali nakon hidrolize u latanoprostnu kiselinu postaje biološki aktivan.

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

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

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 biološku aktivnost ili su ispoljili samo blagu biološku aktivnost. Izlučuju se primarno urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost latanoprost nakon sistemske i lokalne primene u oko ispitivane su na nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se generalno dobro podnosi, sa marginom bezbednosti između terapijske doze i doze koja dovodi do sistemske toksičnosti od najmanje 1000. Visoke doze latanoprost, oko 100 puta veće od terapijske doze/kg telesne težine, date intravenski neanestetisanim majmunima, dovele su do povećanja frekvence disanja, najverovatnije izazivajući kratkotrajnu bronhokonstrikciju. U studijama na životinjama, nije utvrđeno da latanoprost ima potencijal da izazove senzibilizaciju.

Kod kunića ili majmuna nisu uočeni toksični efekti na oku sa dozama do 100 mikrograma/oko/dan (terapijska doza je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Međutim na majmunima je pokazano da latanoprost izaziva

povećanu pigmentaciju irisa (dužice).

Mehanizam koji dovodi do povećane pigmentacije dužice najverovatnije je stimulacija produkcije melanina u melanocitima dužice, bez proliferativnih promena. Promena boje dužice može biti trajna.

U studijama ispitivanja toksičnosti pri hroničnoj primeni u oko, pokazano je da doza latanoprost od 6 mikrograma/oko/dan, dovodi do povećanja palpebralne fisure. Ovaj efekat je reverzibilan, javlja se u dozama koje su veće od preporučenih terapijskih doza i nije uočen kod ljudi.

Utvrđeno je da latanoprost daje negativne rezultate u testovima reverzne mutacije u ćelijama bakterija, u testovima mutacije gena u ćelijama limfoma miša i mikronukleus testu na mišu. Aberacije hromozoma su uočene in vitro u kulturama humanih limfocita. Slični efekti uočeni su i sa i sa prostaglandinom F_{2alfa}, koji se prirodno nalazi u organizmu, što pokazuje da se radi o klasnom efektu.

Dodatne studije ispitivanja mutagenosti u in vitro/in vivo modelima sinteze DNK (unscheduled DNA synthesis) na pacovima dale su negativne rezultate, što ukazuje da latanoprost nema mutageni potencijal. Studije ispitivanja kancerogenosti na miševima i pacovima bile su negativne.

U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav uticaj na plodnost mužjaka ili ženki. U studiji ispitivanja embriotoksičnosti na pacovima, nije uočena embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanoprost od 5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan. Međutim, latanoprost je izazvao embrioletalne efekte na kunićima u dozama od 5 mikrograma/kg/dana i većim.

U dozi od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta veća doza od terapijske doze) latanoprost je izazvao značajnu embriofetalnu toksičnost sa povećanom incidencom kasnih resorpcija i abortusa kao i smanjenom težinom fetusa.

Nije utvrđen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum - hlorid

Natrijum - dihidrogenfosfat, monohidrat

Dinatrijum – fosfat, bezvodni

Natrijum - hlorid

Natrijum - hidroksid ili hlorovodonična kiselina ("za podešavanje pH")

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

In vitro studije pokazale su da se javlja taloženje kada se kapi za oči koje sadrže tiomersal mešaju sa lekom Latidrop . Ukoliko se koriste takvi lekovi, kapi za oči se moraju primenjivati sa razmakom od najmanje pet minuta.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice: 4 nedelje

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju (kutiji) radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja: "Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ukoliko nije u potpunosti upotrebljena, preostalu količinu leka treba odbaciti posle 28 dana nakon prvog

otvaranja bočice.”

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica sa kapaljkom od LDPE materijala koja je zatvorena zatvaračem sa navojem i sa sigurnosnim prstenom od HDPE materijala.

Svaka bočica sadrži 2,5 mL rastvora kapi za oči što približno odgovara 80 kapi rastvora.

Veličine pakovanja:

1 plastična bočica sa kapaljkom x 2,5 mL

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Nema posebnih zahteva.

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

7.NOSILAC DOZVOLE

PROTON MED D.O.O. BEOGRAD – NOVI BEOGRAD

Beograd-Novi Beograd, Bulevar Mihajla Pupina 165b,

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

515-01-02609-17-001

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

Datum dozvole:14.11.2012.

Datum poslednje obnove dozvole:11.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.