

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LATAPRES 50 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine kapi za oko sadrži 50 mikrograma latanoprost.
Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid 0,2 mg/ml, fosfatni pufer 8,77 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna, sterilna vodena otopina pH 6,7±0,1 i osmolalnosti 260-330 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Latapres je indiciran za liječenje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom.

Latapres je također indiciran za liječenje povišenog IOT-a u pedijatrijskih bolesnika s povišenim IOT-om i pedijatrijskim glaukomom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući i starije bolesnike):

Preporučena doza je jedna kap, primijenjena jedanput dnevno u bolesno oko. Optimalan učinak postiže se ako se latanoprost primijeni navečer.

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

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

Pedijatrijska populacija:

Latapres kapi za oko mogu se koristiti u pedijatrijskoj populaciji u istim dozama kao i u odraslih. Nema dostupnih podataka o primjeni u nedonoščadi (gestacijske dobi manje od 36 tjedana). Trenutno dostupni podaci o primjeni u djece mlađe od godinu dana vrlo su ograničeni (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

Za oko.

Primijeniti jednu kap u bolesno oko jedanput dnevno, navečer.

Kao i kod drugih kapi za oko, u svrhu smanjenja moguće sistemske apsorpcije, preporuča se pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog očnog kuta (okluzija suznih točkica) u trajanju od jedne minute odmah nakon svake primjene lijeka.

Kontaktne leće treba ukloniti prije primjene kapi za oko, a mogu se ponovno staviti nakon 15 minuta.

Ako se primjenjuje više od jednog lijeka za lokalnu primjenu u oko, lijekove treba primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Latanoprost može postupno promijeniti boju očiju povećavajući količinu smeđeg pigmenta u šarenici. Prije početka liječenja potrebno je upozoriti bolesnika na mogućnost trajne promjene boje očiju. Jednostrano liječenje može uzrokovati trajnu heterokromiju.

Ovaj se učinak uglavnom viđa u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama, npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, zeleno-smeđe i žuto-smeđe. Ispitivanja s latanoprostom pokazala su da do promjene boje očiju obično dolazi tijekom prvih 8 mjeseci liječenja, rijetko tijekom druge ili treće godine liječenja, a nakon četvrte godine liječenja nije zabilježena. Brzina progresije pigmentacije šarenice smanjuje se s vremenom i stabilna je tijekom 5 godina. Učinak povećane pigmentacije nakon 5 godina nije se ispitivao. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju sigurnosti latanopropa, u 33% bolesnika došlo je do pigmentacije šarenice (vidjeti dio 4.8.). U većini slučajeva promjena boje šarenice je blaga te se često klinički ne primijeti. Učestalost ove promjene u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama kreće se od 7 do 85%, a najveća je u skupini bolesnika sa žuto-smeđim šarenicama. U bolesnika s homogeno plavim očima nisu utvrđene promjene, a u bolesnika s homogeno sivim, zelenim ili smeđim očima promjene se rijetko vide.

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 njezini dijelovi mogu postati 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 ni s kojim simptomom ili patološkom promjenom.

Liječenje latanoprostom nije utjecalo na nevuse niti pjegice u području šarenice. Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećeno nakupljanje pigmenta u području trabekularne mreže, niti u drugim dijelovima prednje očne sobice. Na temelju petogodišnjeg kliničkog iskustva, povećana pigmentacija šarenice nije pokazala negativne kliničke posljedice te se liječenje može nastaviti i kad se pigmentacija pojavi. Međutim, takve bolesnike je potrebno redovito pratiti te, ukoliko to zahtijeva kliničko stanje, daljnje liječenje latanoprostom se može prekinuti.

Iskustvo s primjenom latanopropa u bolesnika s kroničnim glaukomom zatvorenog kuta, glaukomom otvorenog kuta s pseudofakijom te pigmentnim glaukomom je nedostavno. Nema iskustva s primjenom latanopropa kod upalnog i neovaskularnog glaukoma ili upalnih stanja oka. Latanoprost ima neznatan ili nikakav učinak na zjenicu, ali nije poznato kako djeluje kod akutnog napada glaukoma zatvorenog kuta. Stoga se preporučuje oprez prilikom primjene latanopropa u navedenim stanjima, dok se ne stekne više iskustva.

Ograničeni su podaci o primjeni latanopropa tijekom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. Preporučuje se oprez kod primjene latanopropa u takvih bolesnika.

Latanoprost treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom herpetičkog keratitisa te izbjegavati u slučajevima aktivnog herpes simplex keratitisa i u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpetičkog keratitisa specifično povezanog s analogima prostaglandina.

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

U bolesnika s poznatim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, latanoprost se mora primjenjivati s oprezom.

Iskustvo s primjenom latanoprostu u astmatičara je ograničeno, no zabilježeni su slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje tijekom postmarketinškog praćenja. Bolesnike s astmom je potrebno liječiti uz oprez dok se ne prikupi dovoljno odgovarajućih podataka (vidjeti dio 4.8.).

Primijećena je periorbitalna diskoloracija kože, uglavnom opisana u populaciji Japanaca. Dosadašnja iskustva pokazuju da promjena boje kože nije trajna te da se u nekim slučajevima povlači još tijekom liječenja latanoprostom.

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži 0,0058 mg benzalkonijevog klorida u svakoj kapi, što odgovara 0,2 mg/ml. Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Bolesnike treba uputiti da uklone kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekaju najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća (vidjeti dio 4.2.).

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potreban je oprez kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Na temelju dostupnih, ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece, u usporedbi s odraslima. Općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju.

Fosfatni puffer

Ovaj lijek sadrži 0,254 mg fosfata u svakoj kapi, što odgovara 8,77 mg/ml (vidjeti dio 4.8.).

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u djece u dobi do 1 godine (4 bolesnika) su vrlo ograničeni (vidjeti dio 5.1.). Nema dostupnih podataka u nedonoščadi (gestacijske dobi manje od 36 tjedana). U djece u dobi do 3 godine, koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma (engl. *primary*

congenital glaucoma, PCG), kirurški zahvat (npr. trabekulotomija/goniotomija) ostaje terapija izbora.

Još nije utvrđena sigurnost dugotrajne primjene u djece.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema dostupnih konačnih podataka o interakcijama s drugim lijekovima.

Zabilježeni su slučajevi paradoksalnog povišenja IOT-a nakon istodobne primjene u oko dvaju analoga prostaglandina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena dvaju ili više prostaglandina, njihovih analoga ili derivata.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene ovog lijeka tijekom trudnoće nije utvrđena. Budući da postoji potencijalno štetan farmakološki učinak na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče, Latapres se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje latanoprostom.

Dojenje

S obzirom da se latanoprost i njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčino mlijeko, Latapres se ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili dojenje treba prekinuti.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Latapres malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Poput drugih pripravaka za oči, primjena kapi za oko može uzrokovati prolazno zamućenje vida. Do nestanka navedenog simptoma, bolesnici ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

4.8. Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su kategorizirane prema organskom sustavu i učestalosti pojavljivanja. Učestalosti su definirane kako slijedi:

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	($< 1/10\ 000$)
nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	konjunktivitis* herpetični keratitis* infekcije gornjeg dišnog sustava*	često rijetko nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja* omaglica*	manje često manje često
Poremećaji oka	hiperpigmentacija šarenice konjunktivalna hiperemija iritacija oka (osjećaj pijeska u očima, bockanje) promjene trepavica točkasti keratitis, uglavnom bez simptoma blefaritis bol u oku fotofobija edem vjeđe suho oko keratitis* zamagljen vid makularni edem uveitis* iritis* edem rožnice* erozija rožnice periorbitalni edem trihijaza*	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često često često često manje često manje često manje često manje često manje često manje često manje često rijetko rijetko rijetko rijetko rijetko

	distihijaza cista na šarenici* blefaralna pigmentacija okularni pemfigoid* produbljivanje pregiba kapka svrbež oka osjećaj stranog tijela u oku hiperpigmentacija trepavica zadebljanje trepavica rast trepavica (broj i dužina) promjene velus dlačica vjeđa cistoidni makularni edem* eritem vjeđe* iritacija vjeđe* (osjećaj pečenja u vjeđama) stvaranje kore na rubu vjeđe* povećana lakrimacija*	rijetko rijetko rijetko rijetko vrlo rijetko nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Srčani poremećaji	angina pektoris palpitacije* nestabilna angina	manje često manje često vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	astma* dispneja* egzacerbacija astme	manje često manje često rijetko
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje	manje često manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip svrbež lokalizirane reakcije kože vjeđa	manje često rijetko rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija* artralgija*	manje često manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu*	manje često

*nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

Pedijatrijska populacija

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja (≤12 tjedana) koja su uključivala 93 (25 i 68) pedijatrijska bolesnika, sigurnosni profil je bio sličan onome u odraslih osoba te nisu zabilježene nove nuspojave. Sigurnosni profili kratkotrajne primjene kod različitih pedijatrijskih podskupina također su bili slični (vidjeti dio 5.1.). Nuspojave češće zabilježene u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle osobe su nazofaringitis i pireksija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Osim iritacije oka i konjunktivalne hiperemije, nisu poznate druge oftalmičke nuspojave kod predoziranja latanoprostom.

U slučaju predoziranja latanoprostom liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici), analozi prostaglandina, ATK oznaka: S01EE01

Mehanizam djelovanja:

Djelatna tvar latanoprost, analog prostaglandina F_{2a} , je selektivni agonist prostanoid FP receptora koji snižava IOT, pospješujući otjecanje očne vodice. Sniženje IOT-a u čovjeka nastupa 3-4 sata nakon primjene lijeka i maksimalan učinak postiže se nakon 8-12 sati. Očni tlak ostaje snižen tijekom najmanje sljedeća 24 sata.

Ispitivanja na životinjama i ljudima pokazala su da je glavni mehanizam djelovanja povećano uveoskleralno otjecanje, iako su u čovjeka uočene i promjene u sustavu otjecanja (zbog smanjenog otpora pri otjecanju).

Farmakodinamički učinci:

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

Klinička ispitivanja su pokazala da latanoprost nema značajan učinak na stvaranje očne vodice. Latanoprost nema utjecaja na krvno-vodenu barijeru.

Ispitivanje na majmunima pokazalo je da latanoprost ima vrlo mali ili zanemarivi učinak na cirkulaciju krvi u oku kada se koristi u terapijskoj dozi. Međutim, pri lokalnoj primjeni može se pojaviti blaga do umjerena konjunktivalna ili episkleralna hiperemija.

Kronično liječenje oka latanoprostom u majmuna koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji leća, nije utjecalo na retinalne krvne žile, što je utvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

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

Latanoprost u terapijskim dozama nema značajnih farmakoloških učinaka na kardiovaskularni ili respiratorni sustav.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost latanoprosta u pedijatrijskih bolesnika u dobi do 18 godina dokazana je u dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju usporedbe latanoprosta u odnosu na timolol, u trajanju od 12 tjedana u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim IOT-om i pedijatrijskim glaukomom. Novorođenčad je bila gestacijske dobi od najmanje 36 tjedana. Bolesnici su primali latanoprost 50 mikrograma/ml jedanput dnevno ili timolol 0,5% (0,25% za ispitanike mlađe od 3 godine) dva puta dnevno. Primarna mjera ishoda bila je srednja vrijednost sniženja IOT-a u 12. tjednu ispitivanja, u odnosu na početnu vrijednost. Srednje vrijednosti sniženja IOT-a u skupinama koje su primale latanoprost i timolol bile su slične. U svim dobnim skupinama koje su sudjelovale u ispitivanju (0-3 godine, 3-12 godina i 12-18 godina) srednja vrijednost sniženja IOT-a u 12. tjednu uz primjenu latanoprosta je bila slična kao i uz primjenu timolola. Međutim, podaci o učinkovitosti u dobnj skupini do 3 godine odnose se samo na 13 bolesnika koji su primali latanoprost, a značajna učinkovitost nije dokazana u kliničkom pedijatrijskom ispitivanju kod 4 bolesnika u dobi do 1 godine. Nema podataka za nedonoščad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana).

Sniženje IOT-a među ispitanicima u podskupini s dijagnozom PCG-a bilo je slično između skupine koja je primala latanoprost i skupine koja je primala timolol. Podskupina s dijagnozom različitom od

PCG-a (npr. juvenilni glaukom otvorenog kuta, glaukom s afakijom) imala je slične rezultate kao podskupina s PCG-om (vidjeti tablicu 1.).

Učinak na IOT bio je vidljiv nakon prvog tjedna liječenja te se održavao tijekom 12 tjedana ispitivanja, kao i kod odraslih osoba.

Tablica 1.: Sniženje intraokularnog tlaka (mm Hg) u 12. tjednu ispitivanja prema skupinama s odabranim lijekom i podskupinama s početnim dijagnozama

	Latanoprost N= 53		Timolol N=54	
Srednja početna vrijednost (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Srednja promjena od početne vrijednosti nakon 12 tjedana [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -vrijednost vs. timolol	0,2056			
	PCG N=28	Ne-PCG N=25	PCG N=26	Ne-PCG N=28
Srednja početna vrijednost (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Srednja promjena od početne vrijednosti nakon 12 tjedana [†] (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -vrijednost vs. timolol	0,6957	0,1317		

SE - standardna greška (engl. *standard error*)

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

[†]Procjena prema ANCOVA modelu (analiza kovarijance)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

Distribucija

Klinička ispitivanja u ljudi su pokazala da se vršna koncentracija u očnoj vodici postiže dva sata nakon lokalne primjene. Nakon lokalne primjene u majmuna, latanoprost se distribuira prvenstveno u prednji segment oka, u konjunktive i vjeđe. Samo minimalna količina lijeka dopijeva u stražnji segment oka.

Volumen distribucije u ljudi nakon intravenske primjene je $0,16 \pm 0,02$ L/kg, a $0,36$ L/kg nakon primjene u oko. Nakon lokalne primjene, kiselina latanoprostna može se mjeriti u očnoj vodici prva četiri sata, a u plazmi samo unutar prvog sata.

Biotransformacija i eliminacija

Praktički nema metabolizma kiseline latanoprostna u oku. Glavni metabolizam se događa u jetri. Poluvrijeme života u ljudskoj plazmi iznosi 17 minuta. U ispitivanju na životinjama uočeno je da glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor metaboliti, imaju vrlo slabu biološku aktivnost i izlučuju se prvenstveno u urin.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičko ispitivanje otvorenog tipa koncentracije kiseline latanoprostna u plazmi provedeno je u 22 odraslih i 25 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 18. godine života) s povišenim očnim tlakom i glaukomom. Sve dobne skupine su liječene latanoprostom 50 mikrograma/ml, jedna kap dnevno u svako oko u trajanju od minimalno 2 tjedna. Sistemska izloženost kiselini latanoprostna bila je približno 2 puta veća u djece u dobnoj skupini 3-12 godina i 6 puta veća u djece u dobnoj skupini do 3 godine, u

usporedbi s odraslim osobama, no uz široku granicu sigurnosti obzirom na sistemske nuspojave. Srednje vrijeme za postizanje vršne koncentracije bilo je 5 minuta nakon primjene u svim dobnim skupinama. Srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme bilo je kratko (<20 minuta), slično u pedijatrijskih i odraslih bolesnika te nije rezultiralo nakupljanjem kiseline latanoprost u sistemsnoj cirkulaciji u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Očna i sistemska toksičnost latanoprost ispitivana je u nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se općenito dobro podnosi, a granica sigurnosti između terapijske doze i doze koja uzrokuje sistemska toksičnost iznosi najmanje 1000 puta. Visoke doze latanoprost, približno 100 puta više nego terapijske doze/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/oko/dan, u kunića i majmuna, nisu primijećeni toksični učinci na oko (terapijska doza je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Međutim, pokazano je da latanoprost povećava pigmentaciju šarenice u majmuna.

Čini se da je mehanizam povećane pigmentacije stimulacija stvaranja melanina u melanocitima šarenice, bez uočenih proliferativnih promjena. Promjene boje šarenice mogu biti trajne.

U ispitivanjima kronične očne toksičnosti, primjena latanoprost u dozi od 6 mikrograma/oko/dan je uzrokovala povećanje palpebralne fisure. Ta pojava je reverzibilna i javlja se pri dozama višim od terapijskih. Nije primijećen sličan učinak u ljudi.

Latanoprost je pokazao negativne rezultate u ispitivanjima reverzne mutacije u bakterija, genske mutacije u limfocitima miševa i ispitivanjima mikronukleusa u miševa. Aberacije kromosoma pronađene su u *in vitro* ispitivanjima s ljudskim limfocitima. Slični učinci primijećeni su i kod prostaglandina F_{2α}, prirodnog prostaglandina, što upućuje na učinak cijele skupine.

Dodatna ispitivanja mutagenosti na *in vitro/in vivo* neplaniranoj DNK sintezi u štakora bila su negativna i ukazuju da latanoprost nema mutageni potencijal. Ispitivanja karcinogeneze na miševima i štakorima bila su negativna.

Nisu pronađeni učinci latanoprost na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na životinjama. U ispitivanju embriotoksičnosti u štakora nije primijećena embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanoprost (5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan). Međutim, u dozama od 5 mikrograma/kg/dan i višima, latanoprost je imao embrioleetalan učinak u kunića.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta viša od kliničke doze) uzrokovala je značajnu embriofetalnu toksičnost, u vidu povećane incidencije kasne resorpcije i pobačaja, kao i smanjene težine fetusa.

Nije primijećen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev klorid
voda, pročišćena
benzalkonijev klorid

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro ispitivanja su utvrdila precipitaciju u slučaju miješanja latanoprost s kapima za oči koje sadrže tiomersal. U slučaju korištenja oba lijeka potreban je vremenski razmak od najmanje pet minuta između njihove primjene.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine.
Nakon otvaranja bočice: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica: čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Nakon otvaranja bočice: čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna plastična bočica s prozirnim plastičnim umetkom za kapanje i bijelim plastičnim zatvaračem.

Veličina pakiranja:
1 x 2,5 ml

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-676962456

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. veljače 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. rujna 2022.