

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

UNILAT 50 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost.
Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid (0,10 mg/ml) kao konzervans, natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339a) 5,1 mg/ml i natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (E339b) 4 mg/ml. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.
Otopina je bistra bezbojna tekućina, praktički bez vidljivih čestica, s pH približno 6,6 i osmolalnošću približno 288 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom.

Sniženje povišenog intraokularnog tlaka u pedijatrijskih bolesnika s povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukomom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle (uključujući i starije):

Preporučena terapija je primjena jedne kapi jednom dnevno u bolesno oko (oči). Optimalan učinak postiže se primjenom UNILATA navečer.

UNILAT se ne smije koristiti češće od jednom dnevno jer se pokazalo da češće davanje smanjuje djelotvorni učinak na sniženje intraokularnog tlaka.

Ako se propusti jedna doza, liječenje treba nastaviti sljedećom planiranom dozom.
Kontaktne leće treba prije primjene kapi skinuti te se mogu ponovo staviti 15 minuta nakon ukapavanja lijeka.

Ako se koristi više od jednog topikalnog oftalmološkog lijeka, preporučuje se vremenski razmak od najmanje pet minuta između njihove primjene.

Pedijatrijska populacija

UNILAT se može koristiti u pedijatrijskoj populaciji u istim dozama kao i u odraslih. Nema podataka za nedonošćad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana). Vrlo su ograničeni podaci o primjeni u djece mlađe od godinu dana (4 bolesnika) (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

Primijeniti jednu kap u bolesno oko jedanput na dan.

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

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UNILAT može postupno promijeniti boju očiju povećavanjem smeđeg pigmenta u šarenici.

Prije početka liječenja bolesnike treba upozoriti na mogućnost trajne promjene boje očiju.

Jednostrano liječenje može izazvati trajnu heterokromiju.

Ova promjena boje očiju uglavnom se viđa u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama npr. plavo-smeđe, sivo-smeđe, zeleno-smeđe ili žuto-smeđe. Ispitivanja s latanoprostom pokazala su da se promjena boje obično javlja unutar 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 pet godina. Učinak povećane pigmentacije nakon pet godina nije se ispitivao. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju neškodljivosti latanoprost, u 33% bolesnika došlo je do pigmentacije šarenice (vidjeti dio 4.8.). Promjena boje šarenice u većini slučajeva je blaga i često se klinički ne uočava. Učestalost ove promjene u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama kreće se od 7 do 85% a najčešće se javlja u skupini bolesnika sa žuto-smeđim šarenicama. U bolesnika s homogeno plavim očima, nije uočena promjena, a u bolesnika s homogeno sivim, zelenim ili smeđim očima, promjena je viđena samo rijetko.

Promjena boje posljedica je povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima šarenice, a ne povećanja broja melanocita. Tipično, smeđa pigmentacija oko zjenice širi se koncentrično prema periferiji u zahvaćenom oku, ali i cijela šarenica ili njeni dijelovi mogu postati jače smeđi. Nakon prekida liječenja nije uočen daljnji porast smeđeg pigmenta šarenice. U svim do sada provedenim kliničkim ispitivanjima nije se pokazalo da je navedena promjena povezana s nekim simptomom ili patološkim promjenama.

Liječenje latanoprostom nije pokazalo nikakav učinak na nevuse niti na pjegice u području šarenice. Tijekom kliničkih ispitivanja nije zamijećeno akumuliranje pigmenta u području trabekularne mreže kao ni u drugim dijelovima prednje očne komore. Na temelju petogodišnjeg kliničkog iskustva, povećanje pigmentacije šarenice nije izazvalo negativne kliničke posljedice te se liječenje UNILATOM može nastaviti i ako dođe do pigmentacije šarenice. Međutim, takve bolesnike treba redovito pratiti i ako kliničko stanje zahtjeva, liječenje UNILATOM može se prekinuti.

Ograničeno je iskustvo u primjeni latanoprost kod kroničnog glaukoma zatvorenog kuta, glaukoma otvorenog kuta u pseudofakičnih bolesnika te kod pigmentnog glaukoma. Ne postoji iskustvo s primjenom latanoprost kod upalnog i neovaskularnog glaukoma ili upalnih stanja oka. Latanoprost ima mali, gotovo nikakav učinak na zjenicu, no nije poznato kako djeluje kod akutnih napadaja glaukoma zatvorenog kuta. Stoga se preporučuje oprez pri primjeni UNILATA kod ovih stanja dok se ne stekne više iskustva.

Ograničeni su podaci iz ispitivanja o primjeni latanoprost tijekom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. U ovih bolesnika UNILAT treba koristiti s oprezom.

UNILAT treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom herpetičkog keratitisa te ga treba izbjegavati u slučajevima aktivnog herpes simpleks keratitisa i u bolesnika s anamnezom

rekurentnog herpetičkog keratitisa specifično povezanog s analogima prostagladina.

Slučajevi makularnog edema zabilježeni su (vidjeti dio 4.8.) uglavnom u afakičnih bolesnika, u pseudofakičnih bolesnika s oštećenjem stražnje kapsule leće ili leće u prednjoj očnoj komori te u bolesnika s poznatim rizikom za razvoj cistoidnog makularnog edema (dijabetička retinopatija ili okluzija retinalne vene). UNILAT treba koristiti s oprezom u afakičnih bolesnika, u pseudofakičnih bolesnika s oštećenjem stražnje kapsule leće ili leće prednje očne komore te u bolesnika s poznatim rizikom za razvoj cistoidnog makularnog edema (vidjeti dio 4.8.).

U bolesnika s poznatim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, UNILAT se može koristiti, ali s oprezom.

Ograničena su iskustva o primjeni u bolesnika s astmom, ali su nakon stavljanja u promet zabilježeni neki slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje. Stoga astmatične bolesnike treba liječiti s oprezom do prikupljanja dovoljno podataka (vidjeti dio 4.8.).

Uočena je periorbitalna diskoloracija kože, uglavnom opisana u populaciji Japanaca. Dosadašnja iskustva ukazuju da ta promjena nije trajna te da u nekim slučajevima nestaje tijekom daljnjeg liječenja latanoprostom.

Latanoprost može postupno izazvati promjene na trepavicama i nježnim dlačicama područja oko oka koje se liječi; promjene uključuju povećanje duljine, debljine i pigmentacije trepavica, povećanje gustoće trepavica ili dlačica te krivi smjer rasta trepavica. Promjene trepavica su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka.

UNILAT sadrži benzalkonijev klorid koji se uobičajeno koristi kao konzervans u kapima za oko. Prijavljeno je da benzalkonijev klorid izaziva točkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju, a također može izazvati iritaciju oka te prouzročiti promjenu boje mekih kontaktnih leća. Potrebno je redovito praćenje bolesnika sa suhim okom ili u stanjima gdje je rožnica kompromitirana, kod učestale ili dugotrajne primjene UNILATA. Kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid te ih treba ukloniti iz oka prije primjene UNILATA. Leće se mogu ponovno staviti 15 minuta nakon primjene lijeka (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. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Pedijatrijska populacija

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

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

Još nije utvrđena sigurnost dugotrajne primjene u djece.

Upozorenje vezano za pomoćnu tvar benzalkonijev klorid: 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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu dostupni konačni podaci o interakcijama s drugim lijekovima.

Postoje izvještaji o paradoksalnom povećanju intraokularnog tlaka pri istodobnoj oftalmološkoj primjeni dva analoga prostaglandina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena dvaju ili više prostaglandina, njihovih analoga ili derivata prostaglandina.

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 postoje potencijalno štetni farmakološki učinci na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče (vidjeti dio 5.3.), UNILAT ne treba koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti prelaze u majčino mlijeko pa stoga UNILAT ne treba koristiti 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 na strojevima

Kao i kod drugih lijekova za oko, primjena UNILAT kapi za oko može uzrokovati prolaznu zamućenost vida. Do nestanka navedenih simptoma, bolesnici ne smiju voziti niti upravljati strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Većina nuspojava odnosi se na poremećaje oka. U otvorenom petogodišnjem ispitivanju sigurnosti latanopropa, 33% bolesnika razvilo je pigmentaciju šarenice (vidjeti dio 4.4.). Druga negativna okularna djelovanja su uglavnom prolazna i nestaju s prestankom uzimanja lijeka.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su svrstane po učestalosti kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), te nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Organski sustav	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$
Infekcije i infestacije				herpetički keratitis*§	
Poremećaji živčanog sustava			glavobolja*; omaglica*		
Poremećaji oka	povećana pigmentacija šarenice; blaga do umjerena konjunktivalna hiperemija; iritacija oka (osjećaj pijeska u očima, svrbež, bockanje i	površinski točkasti keratitis, najčešće bez simptoma; blefatitis; bol u oku; fotofobija; konjunktivitis*	edem vjeđa; suhoća oka; keratitis*; zamućen vid; makularni edem uključujući cistoidni makularni edem*; uveitis*	iritis*; edem rožnice*; erozija rožnice; periorbitalni edem; trihijaza*; distihijaza; cista na šarenici*§; lokalizirana reakcija kože vjeđa; tamnjenje palpebralne kože vjeđa; konjunktivalni	periorbitalne promjene i promjene kapaka koje dovode do produbljivanja pregiba kapaka

	osjećaj stranog tijela); promjene trepavica i velus dlačica (povećana dužina, debljina, pigmentacija i broj)			pseudopamfigoid*§	
Poremećaji probavnog sustava			mučnina; povraćanje		
Srčani poremećaji			angina pectoris; palpitacije*		nestabilna angina
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja			astma*; dispneja*	egzacerbacija astme	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip	pruritus	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			mijalgija*; artralgija*		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			bol u prsima*		

*nuspojave prijavljene nakon što je lijek stavljen na tržište
 §učestalost nuspojave procijenjena je korištenjem zakona broja tri "The Rule of 3"

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

Pedijatrijska populacija

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja (≤ 12 tjedana) s uključenih 93 (25 i 68) pedijatrijskih bolesnika, sigurnosni profil bio je sličan onome u odraslih te nisu zabilježene nove nuspojave. Kratkotrajni sigurnosni profili u različitim pedijatrijskim podskupinama također su bili slični (vidjeti dio 5.1.). Nuspojave češće zabilježene u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Osim iritacije oka i hiperemije konjunktive, nisu poznate druge očne nuspojave kod predoziranja latanoprostom.

Kod slučajne ingestije UNILATA, mogu biti korisne sljedeće informacije: Jedna bočica sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% metabolizira se tijekom prvog prolaza kroz jetru. Kod intravenske infuzije 3 mikrograma/kg u zdravih dobrovoljaca srednja koncentracija lijeka u plazmi bila je 200 puta veća nego tijekom kliničkih ispitivanja, a nije izazvala nikakve simptome. Infuzija 5,5-10 mikrograma/kg izazvala je mučninu, bol u trbuhu, omaglicu, umor, valove vrućine i znojenje. U majmuna, intravenska infuzija latanoprost u dozama do 500 mikrograma/kg nije dovela do značajnijih kardiovaskularnih posljedica.

Intravenska primjena latanoprost u majmuna može biti povezana s prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, u bolesnika s umjerenom bronhijalnom astmom, bronhokonstrikcija nije bila izazvana latanoprostom kad je primijenjen topikalno u oko u dozi sedam puta većoj od uobičajenih.

Ako dođe do predoziranja UNILATOM, 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 i farmakodinamički učinci

Latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, selektivni je prostanoid FP receptor agonist koji snižava intraokularni tlak tako da pospješuje istjecanje očne vodice. Sniženje intraokularnog tlaka kod ljudi nastupa 3-4 sata nakon primjene lijeka, a maksimalni učinak postiže se između 8-12 sati. Očni tlak ostaje snižen tijekom najmanje sljedeća 24 sata.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključna ispitivanja pokazala su da je latanoprost učinkovit u monoterapiji. Dodatno su provedena klinička ispitivanja kombinirane primjene. Ona uključuju studije koje pokazuju da je latanoprost učinkovit u kombinaciji s beta-adrenergičnim antagonistima (timolol). Kratkotrajna ispitivanja (1 do 2 tjedna) govore u prilog aditivnog učinka latanoprost u kombinaciji s adrenergičnim agonistima (dipivalil epinefrin), oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) i barem djelomični aditivan učinak s kolienergičkim agonistima (pilocarpin).

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

Ispitivanja na majmunima pokazale su da latanoprost ima vrlo mali ili zanemariv utjecaj na cirkulaciju krvi unutar oka ako se koristi u kliničkim dozama. Međutim, tijekom topikalne primjene može se javiti blaga do umjerena konjuktivalna ili episkleralna hiperemija.

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

Latanoprost tijekom kratkotrajnog liječenja nije izazvao propuštanje fluoresceina u stražnji segment pseudofakičnih očiju u ljudi.

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

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost UNILATA u pedijatrijskih bolesnika do 18 godina dokazana je u 12-tjednom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju latanoprostu u odnosu na timolol, u 107 bolesnika s dijagnosticiranim povišenim intraokularnim tlakom i pedijatrijskim glaukomom. Novorođenčad su bila gestacijske dobi od najmanje 36 tjedana. Bolesnici su primali latanoprost 0,005% jedanput na dan ili timolol 0,5% (ili 0,25% za mlade od 3 godine) dvaput na dan. Primarni cilj ispitivanja bilo je srednje smanjenje intraokularnog tlaka u 12. tjednu ispitivanja u odnosu na početnu vrijednost. Srednje smanjenje vrijednosti intraokularnog tlaka u skupinama s latanoprostom i timololom bilo je slično. U svim ispitivanim dobnim skupinama (0 do 3 godine, 3 do 12 godina, 12 do 18 godina) srednje smanjenje intraokularnog tlaka u 12. tjednu u skupini s latanoprostom bilo je slično onome u skupini s timololom. Međutim, podaci o učinkovitosti u dobnj skupini do 3 godine odnose se samo na 13 bolesnika koji su primali latanoprost, a relevantna učinkovitost nije dokazana u kliničkom pedijatrijskom ispitivanju s 4 bolesnika u dobi do 1 godine. Nema podataka za nedonošćad (gestacijske dobi manje od 36 tjedana).

Smanjenje intraokularnog tlaka među ispitanicima u podskupini s primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom bilo je slično u skupinama s latanoprostom i timololom. Podskupina bez primarnog kongenitalnog glaukoma (npr. juvenilni glaukom otvorenog kuta, glaukom s afakijom) imala je slične rezultate kao podskupina s primarnim kongenitalnim glaukomom.

Učinak na intraokularni tlak bio je vidljiv nakon prvog tjedna liječenja (vidjeti tablicu) te se zadržavao kroz 12 tjedana studije, kao i u odraslih.

Tablica: Smanjenje intraokularnog tlaka (mm Hg) u 12.tjednu prema skupinama s aktivnim liječenjem i početnim dijagnozama

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Srednja početna vrijednost (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Srednja promjena 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)	-5,9 (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 (prema engl. *standard error*)

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

[†] Procjena prema ANCOVA modelu (analiza kovarijance)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Latanoprost (molekularna masa 432,58) je izopropil ester, predlijek koji nije aktivan u tom obliku, međutim, nakon hidrolize u kiselinu, postaje biološki aktivan. Kao predlijek dobro se

apsorbira kroz rožnicu i sav lijek koji uđe u očnu vodicu hidrolizira se tijekom prolaska kroz rožnicu. Klinička ispitivanja u ljudi su pokazala da se vršna koncentracija u očnoj vodici postiže dva sata nakon topikalne primjene. Nakon lokalne primjene u majmuna, latanoprost se primarno distribuira u prednji segment oka, konjuktivi i vjeđama. Samo minimalna količina lijeka prelazi u stražnji segment oka.

Distribucija

Volumen distribucije u ljudi je $0,16 \pm 0,02$ L/kg. Kiselina latanoprostna može se mjeriti u očnoj vodici prva četiri sata, te u plazmi samo unutar prvog sata, od lokalne primjene lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Praktički nema metabolizma kiseline latanoprostna u oku. Glavni metabolizam se odvija u jetri. Poluvijek u plazmi je u ljudi 17 minuta. Glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, pokazuju vrlo malu ili nikakvu biološku aktivnost u ispitivanjima provedenim na životinjama i primarno se izlučuju putem urina.

Pedijatrijska populacija

Otvoreno farmakokinetičko ispitivanje koncentracija latanoprostne kiseline provedeno je u 22 odrasla te u 25 pedijatrijskih bolesnika (od rođenja do 18. godine života), s povišenim očnim tlakom i glaukomom. Sve dobne skupine liječene su latanoprostom 0,005%, jednom kapi dnevno u svako oko tijekom razdoblja od najmanje 2 tjedna. Sustavna izloženost latanoprostnoj kiselini bila je približno 2 puta veća u dobnoj skupini od 3 do 12 godina te 6 puta veća u djece do 3 godine u odnosu na odrasle, no uz široku granicu sigurnosti s obzirom na sustavne nuspojave (vidjeti dio 4.9.). 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 i nije rezultiralo nakupljanjem latanoprostne kiseline u sustavnoj cirkulaciji u stanju dinamičke ravnoteže.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Okularna kao i sustavna toksičnost latanoprostna ispitivana je u nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se općenito dobro podnosi s granicom sigurnosti između kliničke okularne doze i sustavne toksičnosti od najmanje 1000 puta. Visoke doze latanoprostna, oko 100 puta veće od kliničkih doza/kg tjelesne težine, primijenjene intravenski u neanesteziranih majmuna, povećavaju brzinu disanja vjerojatno zbog kratkotrajne bronhokonstrikcije. U ispitivanjima na životinjama, latanoprost nije pokazao svojstva preosjetljivosti.

Nisu zabilježeni toksični utjecaji u oku s dozama do 100 mikrograma/oko/dan u kunića ili majmuna (klinička doza je oko 1,5 mikrograma/oko/dan). Međutim, u majmuna se pokazalo da latanoprost izaziva povećanu pigmentaciju šarenice. Mehanizam povećane pigmentacije šarenice objašnjava se stimulacijom stvaranja melanina u melanocitima šarenice bez uočenih proliferativnih promjena. Promjena boje šarenice može biti trajna.

U ispitivanjima kronične okularne toksičnosti, primjena latanoprostna u dozi od 6 mikrograma/oko/dan također je pokazala povećanje palpebralne fisure. Navedeni učinak je reverzibilan a javlja se pri dozama koje su više od kliničkih. Učinak nije zabilježen u ljudi.

Latanoprost je pokazao negativne rezultate u ispitivanjima reverzne mutacije u bakterija, genske mutacije u limfocitima miševa i mikronukleus testovima u miševa. Aberacije kromosoma uočene su u *in vitro* ispitivanjima s ljudskim limfocitima. Slični učinci primijećeni su kod prostaglandina $F_{2\alpha}$, prostaglandina koji se pojavljuje prirodno, i ukazuje da se radi o učinku cijele skupine.

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

Nisu pronađeni podaci o učinku latanoprost na mušku ili žensku plodnost u ispitivanjima na životinjama. Ispitivanja embriotoksičnosti u štakora, nisu pokazala embriotoksičnost pri intravenskim dozama latanoprost (5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan). Međutim, pri dozama od 5 mikrograma/kg/dan i višim, latanoprost je imao embrioletalan učinak u kunića.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (oko 100 puta veća od kliničke doze) uzrokovala je značajnu embriofetalnu toksičnost karakteriziranu povećanom incidencijom kasne resorpcije fetusa i pobačaja te smanjenje težine fetusa.

Nije utvrđen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
benzalkonijev klorid, otopina
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (E339a)
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (E339b)
kloridna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

In vitro studije zabilježile su taloženje u slučaju miješanja latanoprost s kapima za oko koje sadrže tiomersal. U slučaju istovremenog korištenja oba lijeka potreban je vremenski razmak od najmanje 5 minuta između njihove primjene.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u neotvorenoj bočici: 2 godine.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije prvog otvaranja: Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Ne koristiti dulje od 28 dana nakon prvog otvaranja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Polietilenska bočica s umetkom za kapanje i plastičnim zatvaračem s 2,5 ml otopine.

Svaka bočica sadrži 2,5 ml kapi za oko, otopine, što odgovara oko 80 kapi otopine.

Veličina pakiranja: 1 x 2,5 ml
3 x 2,5 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Unimed Pharma spol s r.o.
Orieškova 11
82105 Bratislava, Slovačka

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

HR-H-065738909

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19.07.2012./ 22.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.05.2022.