

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Visobar[®]

0,05 mg/ml , kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml kapi za oko sadrži 0,05 mg latanoprost

Bočica od 2,5 ml sadrži 0,125 mg latanoprost

Pomoćne tvari: sadrži benzalkonij klorid; vidjeti poglavlje 4.4.

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina

Izgled: bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog očnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i očnom hipertenzijom.

Snižavanje povišenog očnog tlaka u djece s povišenim očnim tlakom i glaukomom

4.2. Doziranje i način primjene

Preporučena doza za odrasle (uključujući i starije bolesnike):

Preporučena terapija je jedna kap u zahvaćeno(e) oko(oči) jednom dnevno. Optimalan učinak postiže se primjenom lijeka navečer.

Latanoprost se ne smije koristiti češće od jednom dnevno jer je zapaženo da se češćom primjenom smanjuje njegov učinak na snižavanje očnog tlaka.

Ako se propusti jedna doza, liječenje treba nastaviti s uobičajenom dozom sljedeći dan.

Kao i kod primjene ostalih kapi za oko, a kako bi se smanjila moguća sistemska apsorpcija, preporučuje se suznu vrećicu držati pritisnutom jednu minutu na nosnom očnom kutu (punktualna okluzija). To se mora napraviti odmah po primjeni svake kapi.

Kontaktne leće treba prije primjene kapi za oko skinuti te ponovo staviti 15 minuta nakon primjene lijeka.

U slučaju primjene više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, vremenski razmak između njihove primjene mora biti najmanje pet minuta.

Djeca

Latanoprost kapi za oko mogu se primjenjivati u djece u istim dozama koje se rabe za odrasle bolesnike. Nisu dostupni podaci za nedonošćad (rođenu prije 36. tjedna trudnoće). Podaci za djecu mlađu od godine dana (4 bolesnika) vrlo su ograničeni (vidjeti poglavlje 5.1).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na latanoprost ili na bilo koji od sastojaka lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

Navedeni učinak obično se viđa u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama, primjerice plavo-smeđim, sivo-smeđim, žuto-smeđim i zeleno-smeđim. Do promjene boje šarenica obično dolazi tokom prvih osam mjeseci liječenja, a rjeđe tokom druge ili treće godine primjene. Promjene nisu uočene nakon četvrte godine liječenja. S vremenom se progresija pigmentacije šarenice smanjuje i ostaje stabilna tokom pet godina. Nije ispitivan učinak povećane pigmentacije nakon pet godina. U otvorenom ispitivanju kojim je tokom pet godina praćena sigurnost primjene latanoprost, 33% bolesnika razvilo je pigmentaciju šarenice (vidjeti poglavlje 4.8). Pigmentacija šarenice najčešće je diskretna te se često klinički ne zamjećuje. Incidencija u bolesnika s mješovito obojenim šarenicama iznosi 7-85%, a najčešće se javlja u 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 povećanja količine melanina u stromalnim melanocitima

šarenice, a ne zbog povećanja broja melanocita. Smeđa se pigmentacija u većini slučajeva širi koncentrično od zjenice prema periferiji zahvaćenog oka. Isto tako, moguće je i parcijalno bojanje šarenice. Nakon prekida liječenja nije utvrđen daljnji porast količine smeđeg pigmenta šarenice. Do danas se nije pokazalo da je obojenost šarenice povezana s nekim simptomom ili patološkim stanjem.

Liječenje latanoprostom nije pokazalo učinak na nevuse (madež) niti na pjege u području šarenice. Tokom kliničkih ispitivanja nije uočeno akumuliranje pigmenta u području trabekularne mreže, kao ni u drugim dijelovima prednje očne sobice. Na osnovi petogodišnjeg kliničkog iskustva povećana pigmentacija šarenice nije izazvala negativne kliničke posljedice te se liječenje latanoprostom može nastaviti i ako dođe do pigmentacije šarenice. Međutim, navedene bolesnike potrebno je redovno pratiti a ako kliničko stanje to zahtijeva, liječenje latanoprostom se može prekinuti.

Iskustvo u primjeni latanoprostom u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta, u pseudoafakičnih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta te u bolesnika s pigmentnim glaukomom je ograničeno. Nije poznato kako latanoprost djeluje kod upalnih i neovaskularnih glaukoma, upalnih stanja oka ili kongenitalnog glaukoma. Latanoprost ima mali, gotovo nikakav učinak na zjenicu, a nema podataka kako djeluje u akutnom napadaju glaukoma zatvorenog kuta. Preporučuje se oprez kod upotrebe latanoprostom u tih bolesnika dok se ne stekne više iskustva.

Ograničeni su podaci o primjeni latanoprostom tokom perioperativnog razdoblja kod operacije katarakte. Preporučuje se oprez kod primjene latanoprostom u tih bolesnika.

Latanoprost treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s herpetičkim keratitisom u anamnezi, a njegovu primjenu treba izbjegavati u slučajevima aktivnog herpes simplex keratitisa te u bolesnika s rekurentnim herpetičkim keratitisom u anamnezi a koji je povezan s uzimanjem analoga prostaglandina.

Slučajevi makularnog edema (vidjeti poglavlje 4.8) zabilježeni su uglavnom u afakičnih bolesnika, u pseudoafakičnih bolesnika s oštećenjem kapsule stražnje leće ili leće prednje očne sobice ili u bolesnika s poznatim rizikom za razvoj cističnog makularnog edema (dijabetička retinopatija ili okluzija retinalne vene). U navedenih bolesnika potreban je oprez pri primjeni latanoprostom.

U bolesnika s poznatim predisponirajućim čimbenicima za razvoj iritisa/uveitisa latanoprost se može primjenjivati ali s oprezom.

Ograničeno je iskustvo u primjeni latanoprostu u bolesnika s astmom. Zabilježeni su slučajevi pogoršanja astme i/ili dispneje u postmarketinškim praćenjima, tako da je u astmatičnih bolesnika potreban oprez dok se ne stekne dostatno iskustvo (vidjeti poglavlje 4.8.).

Periorbitalna diskoloracija kože uočena je u većini slučajeva u japanskoj populaciji. Dosadašnje iskustvo pokazuje da promjena nije trajna te da može nestati tokom dulje primjene latanoprostu.

Latanoprost može postepeno izazvati promjene na trepavicama i dlačicama oko oka koje se mogu liječiti. Promjene uključuju povećanje duljine i debljine trepavica, pigmentaciju i povećanje gustoće trepavica kao i njihov nepravilan rast. Promjene su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka.

Visobar kapi za oko sadrže benzalkonijev klorid koji se uobičajeno rabi kao konzervans u oftalmološkim pripravcima. Benzalkonijev klorid može izazvati keratopatiju i/ili toksičnu ulceroznu keratopatiju i iritaciju oka, a poznato je i da utječe na meke kontaktne leće. Tokom česte ili dulje primjene Visobar kapi za oko potrebno je redovito praćenje bolesnika sa suhim okom ili u stanjima u kojima je kompromitirana rožnica. Kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid te ih je potrebno izvaditi prije primjene Visobar kapi za oko, a ponovo staviti najmanje 15 minuta nakon primjene lijeka (vidjeti poglavlje 4.2).

Djeca

Podaci o djelotvornosti i neškodljivosti u djece mlađe od godinu dana (4 bolesnika) vrlo su ograničeni (vidjeti poglavlje 5.1). Nema raspoloživih podataka o upotrebi u nedonoščadi (rođenoj prije 36. tjedna trudnoće).

U djece do 3 godine starosti koja uglavnom imaju primarni kongenitalni glaukom, operativni zahvat (primjerice trabekulotomija /goniotomija) ostaje terapija izbora.

Nije utvrđena dugotrajna neškodljivost u djece.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu dostupni konačni podaci o interakcijama s drugim lijekovima.

Zabilježeni su slučajevi paradoksalnog povećanja očnog tlaka pri istodobnoj oftalmološkoj primjeni dva analoga prostaglandina. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili derivata prostaglandina.

Djeca

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih bolesnika.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene latanoprostta tokom trudnoće nije utvrđena. Budući da postoji potencijalno štetan farmakološki učinak na tijek trudnoće, fetus ili novorođenče, latanoprost se ne smije primjenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu se izlučiti u mlijeko. Latanoprost se stoga ne smije primjenjivati tokom dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kao i drugi pripravci za oko, i kapi za oko mogu uzrokovati prolazno zamagljenje vida. Za to vrijeme bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na mašinama.

4.8. Nuspojave

Većina nuspojava vezana je za oči. Tokom petogodišnjeg otvorenog ispitivanja u kojem je praćena sigurnost primjene latanoprostta, u 33% bolesnika zabilježena je pigmentacija šarenice (vidjeti poglavlje 4.4.). Ostale nuspojave su uglavnom prolazne i javljaju se prilikom primjene lijeka.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$, $<1/10$),
manje često ($\geq 1/1.000$, $<1/100$),
rijetko ($\geq 1/10.0000$, $<1/1.000$),
vrlo rijetko ($<1/10.000$),
nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Infekcije i infestacije:

Nije poznato: herpetički keratitis

Poremećaji oka:

Vrlo često: povećana pigmentacija šarenice, blaga do srednja hiperemija konjunktive, iritacija oka (osjećaj pečenja, svrbež, probadanje i osjećaj prisutnosti stranog tijela u oku); promjene trepavica i dlačica oko očiju (povećana duljina, gustoća, pigmentacija i broj - većina slučajeva zabilježena u Japanaca).

Često: prolazne točkaste erozije epitela, najčešće bez simptoma, blefaritis, bol u oku.

Manje često: edem vjeđe, suho oko, keratitis, zamagljenje vida, konjunktivitis.

Rijetko: uveitis/iritis (uglavnom u bolesnika s istovremeno prisutnim predisponirajućim faktorima), makularni edem, simptomatski kornealni edem i erozije, periorbitalni edem, nepravilan rast trepavica koji može dovesti do iritacije oka, dodatni red cilijarnih dlačica na otvoru tarzalnih Meibomovih žlijezda (distihijaza).

Nije poznato: cista na šarenici

Poremećaji nervnog sistema:

Nije poznato: glavobolja, omaglica.

Srčani poremećaji:

Vrlo rijetko: pogoršanje angine pektoris.

Nije poznato: palpitacije.

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja:

Rijetko: astma, pogoršanje astme i dispneja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Manje često: kožni osip.

Rijetko: lokalizirana kožna reakcija oko vjeđa, tamnjenje kože vjeđa.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Nije poznato: mialgija, artralgija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Vrlo rijetko: bol u prsima.

Djeca

U dva kratkotrajna klinička ispitivanja (\leq 12 tjedana), u koja su uključena 93 (25 i 68) pedijatrijska bolesnika, profil neškodljivosti bio je sličan onome u odraslih bolesnika i nisu uočene nove nuspojave. Kratkoročni profili neškodljivosti u dvije različite pedijatrijske podskupine također su bili slični (vidjeti poglavlje 5.1). Nuspojave koje su uočene češće u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih bolesnika su nazofaringitis i pireksija.

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja latanoprostom može doći do iritacije oka te hiperemije očne spojnice. Nisu zabilježene druge nuspojave povezane s očima.

Kod slučajne ingestije latanoprosta, sljedeće informacije mogu biti od koristi: jedna bočica kapi za oko sadrži 125 μg latanoprosta. Više od 90% metabolizira se prvim prolaskom kroz jetru. Primjenom doze od 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ latanoprosta u intravenskoj infuziji u zdravih su dobrovoljaca postignute vršne koncentracije u plazmi koje su bile 200 puta više nego tokom kliničkog liječenja i nisu zabilježeni nikakvi simptomi. Međutim doza od 5,5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ izazvala je mučninu, bol u trbuhu, omaglice, umor, nalete vrućine i pojačano znojenje. Kod majmuna, intravenska infuzija od 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nije izazvala značajne kardiovaskularne poremećaje.

Intravenska primjena latanoprosta u majmuna izazvala je prolaznu bronhokonstrikciju. U bolesnika s umjerenom bronhalnom astmom doze latanoprosta koje su bile sedam puta veće od kliničkih i primijenjene lokalno u oko nisu izazvale bronhokonstrikciju.

U slučaju predoziranja latanoprostom liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina :

S01EE01 – Pripravci koji djeluju na osjetila; Pripravci za liječenje bolesti oka (Oftalmici); Pripravci za liječenje glaukoma; Analози prostaglandina

Djelatna tvar latanoprost, analog prostaglandina F_{2α}, selektivni je agonist prostanoid FP receptora koji snižava očni tlak tako da pospješuje istjecanje očne vodice. Do pada očnog tlaka dolazi 3-4 sata nakon primjene lijeka, a maksimalni učinak postiže se nakon 8 do 12 sati. Očni tlak ostaje snižen tokom najmanje sljedeća 24 sata.

Ispitivanja na životinjama i ljudima pokazala su da glavni mehanizam djelovanja obuhvaća povećano uveoskleralno istjecanje.

Pilot ispitivanja pokazala su da je latanoprost učinkovit u monoterapiji. Dodatno su provedena i klinička ispitivanja o kombiniranom liječenju. Ona uključuju studije koje pokazuju da je latanoprost učinkovit u kombinaciji s β-adrenergičkim antagonistima (timolol). Kratkotrajna ispitivanja u trajanju od 1 ili 2 tjedna, govore u prilog aditivnom učinku latanoprostu u kombinaciji s adrenergičkim agonistima (dipivalil, epinefrin) i oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) te barem donekle aditivnom učinku u kombinaciji s kolinergičkim agonistima (pilocarpin).

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

Ispitivanja na majmunima pokazala su da latanoprost ima mali ili nikakav uticaj na cirkulaciju krvi unutar oka ako se koristi u kliničkim dozama. Međutim blaga do umjerena konjunktivalna ili

episkleralna hiperemija može se pojaviti pri lokalnoj primjeni.

Kronično liječenje latanoprostom u majmuna koji su bili podvrgnuti vađenju ekstrakapsularnih leća nije utjecalo na krvne žile mrežnice što je utvrđeno fluorescentnom angiografijom.

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

Latanoprost u kliničkim dozama nema značajnih farmakoloških učinaka na kardiovaskularni ili respiratorni sistem.

Djeca

Djelotvornost latanoprostu u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina prikazana je u dvostruko – slijepom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u kojem je latanoprost uspoređivan s timololom u 107 bolesnika s očnom hipertenzijom i pedijatrijskim glaukomom. Novorođenčad je trebala biti rođena najranije u 36. tjednu trudnoće. Bolesnici su dobivali ili latanoprost 0,005% jednom dnevno ili timolol 0,5% (odnosno 0,25% za ispitanike u dobi mlađoj od 3 godine) dva puta dnevno. Primarna krajnja točka djelotvornosti bila je srednje smanjenje očnog tlaka u odnosu na početnu razinu u 12. tjednu ispitivanja. Srednji pad očnog tlaka bio je sličan u skupinama koje su dobivale latanoprost, odnosno timolol. U svim ispitivanim dobnim skupinama (0 do <3 godine, 3 do < 12 godina i 12 do 18 godina) srednji pad očnog tlaka u 12. tjednu u skupini koja je dobivala latanoprost bio je sličan onome u skupini koja je primala timolol. Međutim podaci o djelotvornosti u dobnj skupini od 0 do < 3 godine zasnivali su se samo na 13 bolesnika iz skupine koja je primala latanoprost, a u skupini od 4 bolesnika iz dobne skupine od 0 do < 1 godinu dana starosti u kliničkom pedijatrijskom ispitivanju nije zabilježena značajna djelotvornost. Nisu dostupni podaci za nedonoščad (rođenu prije 36. tjedna trudnoće). Pad očnog tlaka u ispitanika iz podskupine s primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom bio je sličan u skupinama koje su primale latanoprost i timolol. Rezultati u podskupini bez primarnog kongenitalnog glaukoma (primjerice juvenilnim glaukomom otvorenog kuta, afakičnim glaukomom) bili su slični onima za podskupinu s primarnim kongenitalnim glaukomom.

Učinak na očni tlak zabilježen je nakon prvog tjedna liječenja (vidi grafički prikaz) i zadržan

tokom ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, kao i u odraslih.

Tablica: Pad očnog tlaka (mmHg) u 12. tjednu u skupini koja je primala lijek i početna dijagnoza				
	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Početna srednja vrijednost (SP)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Promjena u odnosu na početnu srednju vrijednost u 12. tjednu [†] (SP)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -vrijednost vs timolol	0,2056			
	Primarni kongenitalni glaukom N=28	Bez primarnog kongenitalnog glaukoma N=25	Primarni kongenitalni glaukom N=26	Bez primarnog kongenitalnog glaukoma N=28
Početna srednja vrijednost (SP)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Promjena u odnosu na početnu srednju vrijednost u 12. tjednu [†] (SP)	-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		

SP: standardna pogreška.

[†]podešena procjena zasnovana na modelu analize kovarijance (ANCOVA).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Latanoprost (molekularna težina 432,58) je izopropilni ester, prolijek koji nije aktivan u tom obliku već postaje biološki aktivan nakon hidrolize u kiselinu latanoprosta.

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

Ispitivanja u ljudi pokazuju da se vršna koncentracija u očnoj vodici postiže oko 2 sata nakon