

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GLAUTAN 0,05 mg/ml picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de picături oftalmice, soluție conține latanoprost 0,05 miligrame.

O picătură conține latanoprost aproximativ 1,5 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut: clorură de benzalconiu 0,20 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluție limpede practic lipsită de impurități mecanice, cu un pH cuprins în intervalul 6,0-7,5 și o osmolalitate cuprinsă între 260 și 330 mOsmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Scăderea presiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune intraoculară.

Scăderea presiunii intraoculare crescute la copii și adolescenți cu glaucom și hipertensiune intraoculară.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare oftalmică

*Doza recomandată pentru adulți (inclusiv vârstnici):*

Doza recomandată este de o picătură la nivelul ochiului (ochilor) afectat (ți), o dată pe zi. Efectul optim este obținut dacă latanoprost este administrat seara.

Doza de latanoprost nu trebuie să depășească o picătură zilnic, deoarece s-a observat că administrarea mai frecventă reduce efectul de scădere a presiunii intraoculare.

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie continuat, prin administrarea următoarei doze, la momentul stabilit.

Similar oricăror picături oftalmice, pentru a scădea posibilitatea absorbției sistemice, se recomandă compresia sacului lacrimal la nivelul comisurii palpebrale mediale (ocluzia punctată a sacului lacrimal) timp de un minut. Această manevră trebuie efectuată imediat după instilarea fiecărei picături.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înaintea instilării picăturilor oftalmice și pot fi reaplicate după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare topică oftalmică, acestea trebuie administrate la un interval de cel puțin cinci minute unul față de celălalt.

#### *Copii și adolescenți*

GLAUTAN picături oftalmice, soluție poate fi utilizat la copii și adolescenți, utilizând aceleași doze ca la adulți. Nu sunt date disponibile la copii născuți prematur (vârsta gestațională mai mică de 36 de săptămâni). Datele privind copiii cu vârstă mai mică de 1 an (4 pacienți) sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la latanoprost, la clorura de benzalconiu sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Latanoprost poate modifica treptat culoarea ochiului prin creșterea cantității de pigment brun de la nivelul irisului. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați despre posibilitatea modificării permanente a culorii ochiului. Tratamentul unui singur ochi poate determina heterocromie permanentă.

Această modificarea a culorii ochiului a fost observată predominant la pacienții cu irisuri colorate mixt, de exemplu albastru-căprui, gri-căprui, galben-căprui sau verde-căprui. În studiile efectuate cu latanoprost, debutul modificării de culoare se produce, de regulă, în primele 8 luni de tratament, rar în timpul celui de al doilea sau al treilea an și nu a fost observată după al patrulea an de tratament. Viteza de progresie a pigmentării irisului scade în timpul tratamentului și este constantă timp de cinci ani. Nu a fost evaluat efectul de creștere a pigmentării irisului după o perioadă de 5 ani de tratament. Într-un studiu deschis, cu o durată de 5 ani, privind evaluarea siguranței administrării latanoprost, efectul de pigmentarea a irisului a fost observat la 33% dintre pacienți (vezi pct. 4.8). Modificarea de culoare a irisului este ușoară în majoritatea cazurilor și, frecvent, nu se observă clinic. Incidența la pacienții cu irisuri colorate mixt variază de la 7 până la 85%, irisul de culoare galben-căprui având incidența cea mai mare. La pacienții cu iris de culoare albastru omogen, nu s-a observat nicio modificare de culoare, iar la pacienții cu iris de culoare gri, verde sau brun omogen, modificarea a fost observată rar.

Modificarea de culoare este determinată de creșterea cantității de melanină de la nivelul melanocitelor stromale ale irisului și nu de creșterea numărului de melanocite. În mod caracteristic, la nivelul ochiului afectat, pigmentarea brună din jurul pupilei se extinde concentric către periferie, dar întregul iris sau părți ale acestuia pot deveni mai brune. După întreruperea tratamentului, nu s-a observat creșterea cantității de pigment brun la nivelul irisului. În cadrul studiilor clinice efectuate până în prezent, această pigmentare nu s-a asociat cu niciun simptom sau modificare patologică.

Nici nevi și nici petele punctiforme de la nivelul irisului nu au fost influențate de tratament. Acumularea de pigment la nivelul rețelei trabeculare sau în altă localizare la nivelul camerei anterioare nu a fost observată în cadrul studiilor clinice. Pe baza experienței clinice după 5 ani, creșterea pigmentării irisului nu a determinat consecințe din punct de vedere clinic și tratamentul cu latanoprost poate fi continuat chiar dacă apare pigmentarea irisului. Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați periodic și dacă starea clinică o impune, tratamentul cu latanoprost poate fi întrerupt.

Există o experiență clinică limitată privind tratamentul cu latanoprost la pacienții cu glaucom cu unghi închis, glaucom cu unghi deschis și pseudofakie și pacienții cu glaucom pigmentar. Nu există experiență privind tratamentul cu latanoprost la pacienții cu glaucom inflamator și glaucom neovascular, în afecțiuni inflamatorii ale ochiului sau glaucom congenital. Latanoprost nu prezintă sau are un efect redus asupra pupilei, dar nu există experiență în criza de glaucom cu unghi închis. Prin

urmare, se recomandă ca latanoprost să fie utilizat cu prudență în astfel de afecțiuni, până când se va obține mai multă experiență clinică.

Datele provenite din studii privind utilizarea latanoprost în timpul perioadei peri-operatorii a unei intervenții chirurgicale pentru cataractă sunt limitate. Latanoprost trebuie administrat cu prudență la acești pacienți.

GLAUTAN trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de keratită herpetică, trebuie evitată administrarea la pacienții cu keratită activă determinată de herpesul simplex sau la cei cu antecedente de keratită herpetică recidivantă, în special în asociere cu analogi de prostaglandine.

S-au raportat cazuri de edem macular (vezi pct. 4.8) în special la pacienții cu afakie, la pacienții cu pseudoafakie și ruptură de capsulă posterioară sau cu pseudofakie de cameră anterioară sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru apariția edemului macular cistoid (cum sunt retinopatia diabetică și ocluzia venoasă retiniană). GLAUTAN trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afakie, la cei cu pseudoafakie și ruptură a capsulei posterioare sau cu pseudoafakie de cameră anterioară, precum și în cazul pacienților cu factori de risc cunoscuți pentru apariția edemului macular cistoid.

La pacienții cu factori de risc care predispun la irită/uveită, latanoprost trebuie utilizat cu prudență.

Există o experiență limitată în cazul pacienților cu astm bronșic, dar în cadrul studiilor din perioada post-autorizare s-au raportat câteva cazuri de exacerbare a astmului bronșic și/sau a dispneei. Ca urmare, pacienții cu astm bronșic trebuie tratați cu prudență, până când va exista suficientă experiență clinică (vezi și pct. 4.8).

S-a observat modificarea culorii tegumentului periorbital, majoritatea cazurilor fiind raportate la pacienți japonezi. Experiența acumulată până în prezent demonstrează că modificarea de culoare a tegumentului periorbital nu are un caracter permanent și în anumite cazuri a fost reversibilă în cursul continuării tratamentului cu latanoprost.

Latanoprost poate modifica treptat genele și firele de păr de la nivelul ochilor tratați și din zonele înconjurătoare; aceste modificări includ creșterea lungimii, grosimii, pigmentării, a numărului de gene sau fire de păr și o direcție greșită de creștere a genelor. Modificările genelor sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

#### *Copii și adolescenți*

Datele privind eficacitatea și siguranța la copii cu vârsta sub 1 an (4 pacienți) sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1). Nu sunt disponibile date la copii născuți prematur (vârsta gestațională mai mică de 36 de săptămâni).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 3 ani care prezintă, în principal, glaucom congenital primar (GCP), tratamentul de primă intenție rămâne cel chirurgical (de exemplu trabeculotomie/goniotomie). Siguranța tratamentului de lungă durată la copii nu a fost încă stabilită.

Acest medicament conține clorură de benzalconiu care poate determina iritații la nivelul ochilor. Trebuie evitat contactul cu lentilele de contact moi. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înaintea administrării soluției oftalmice și se așteaptă cel puțin 15 minute înainte de a le reaplica (vezi pct. 4.2). Clorura de benzalconiu este cunoscută pentru capacitatea ei de a modifica culoarea lentilelor de contact moi. Au fost raportate cazuri de keratopatie punctată și/sau keratopatie ulcerativă toxică determinate de clorura de benzalconiu și iritații la nivelul ochilor. Se recomandă monitorizare strictă, în cazul tratamentului frecvent sau prelungit cu latanoprost, la pacienții cu xerofthalmie sau cu afecțiuni în care corneea este afectată.

Acest medicament conține ca excipient aproximativ 90 mmol/l soluție tampon fosfat. La pacienții cu afecțiuni ale corneei există riscul calcificării corneene. Acești pacienți trebuie să utilizeze medicamente care nu conțin fosfat sau a căror concentrație în fosfați nu depășește pe cea din lichidul lacrimal (1,45 mmol/l).

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentoase.

Au fost raportate creșteri paradoxale ale tensiunii intraoculare după administrarea oftalmică concomitentă a doi analogi de prostaglandine. Ca urmare, nu este recomandată utilizarea concomitentă a două sau mai multe prostaglandine, analogi de prostaglandine sau derivați de prostaglandină.

##### *Copii și adolescenți*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Fertilitatea*

În studiile efectuate cu latanoprost la animale, nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

##### *Sarcina*

Până în prezent, siguranța administrării acestui medicament în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Este posibil să prezinte riscul apariției unor efecte farmacologice nocive asupra sarcinii, fătului sau nou-născutului. Prin urmare, GLAUTAN nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

##### *Alăptare*

La om, latanoprost și metabolizii lui pot fi excretați în lapte și, prin urmare, GLAUTAN nu trebuie utilizat la femeile care alăptează sau alăptarea trebuie întreruptă.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Similar altor medicamente oftalmice, administrarea de picături oftalmice poate determina tulburarea tranzitorie a vederii. Pacienții nu trebuie să conducă sau să folosească utilaje cât timp tulburarea nu a dispărut.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea evenimentelor adverse apar la nivel ocular. Într-un studiu de siguranță deschis, cu durata de 5 ani, privind evaluarea siguranței administrării latanoprost, efectul de pigmentare a irisului a fost observat la 33% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Alte evenimente adverse la nivel ocular sunt în general tranzitorii și apar la administrarea dozei.

##### Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$
Infecții și infestări				Keratită herpetică*§	
Tulburări ale sistemului nervos			Amețeli*; Cefalee*		

Tulburări oculare	Hiperpigmenta rea irisului; hiperemie conjunctivală ușoară până la moderată; iritație oculară (arsură, prurit, înțepături sau senzație de corp străin intraocular); modificări la nivelul genelor și de tip lanugo (creșterea în lungime, în grosime, pigmentarea și creșterea numărului de gene)	Keratită punctiformă; blefarită; durere oculară; fotofobie; conjunctivită*	Edem palpebral; xeroftalmie; keratită*; vedere încețoșată*; edem macular, inclusiv edem macular cistoid*; uveită*	Irită*; edem cornean*; eroziune corneană*; edem periorbital; trichiasis*; distichiază; chistul irisului*§; reacții cutanate localizate la nivelul pleoapelor; închiderea culorii tegumentului palpebral; pseudopemfi goidul conjunctivei oculare*§	Modificări periorbitale și la nivelul pleoapei care determină adâncirea șanțului palpebral*
Tulburări cardiace			Angină pectorală; palpitații*		Angină pectorală instabilă*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic*; dispnee*	Exacerbarea astmului bronșic	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Prurit	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie*; artralgie*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică*		

\*Reacție adversă identificată după punerea pe piață

§Reacție adversă a cărei frecvență a fost estimată utilizând „Regula lui 3”

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu sunt disponibile informații.

Cazurile de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor de ochi care conțin fosfat la unii pacienți cu afectarea gravă a corneei.

#### *Copii și adolescenți*

În cadrul a două studii clinice de scurtă durată ( $\leq 12$  săptămâni), care au inclus 93 de copii și adolescenți (25 și 68), profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la adulți și nu au fost

identificate reacții adverse noi. Profilele de siguranță pe termen scurt la diferite subgrupe de copii și adolescenți au fost, de asemenea, similare (vezi pct. 5.1). Evenimentele adverse observate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți sunt: nasofaringită și febră.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Cu excepția iritației oculare și hiperemiei conjunctivale, nu sunt cunoscute alte reacții adverse în cazul supradozajului cu latanoprost.

### Tratament

Dacă latanoprost este ingerat în mod accidental, următoarele informații pot fi utile: un flacon conține latanoprost 125 micrograme. Mai mult de 90% este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic. Perfuzia intravenoasă cu latanoprost 3 micrograme/kg la voluntari sănătoși nu a produs simptome, dar o doză de 5,5-10 micrograme/kg a determinat greață, durere abdominală, amețeli, fatigabilitate, bufeuri și transpirații. La maimuțe, latanoprost a fost administrat intravenos, în perfuzie, în doze de până la 500 micrograme/kg fără efecte importante asupra aparatului cardiovascular. Administrarea intravenoasă de latanoprost la maimuțe a determinat bronhoconstricție tranzitorie. Totuși, la pacienții cu astm bronșic în formă moderată, latanoprost nu a determinat bronhoconstricție, atunci când a fost administrat topic la nivel ocular, în doze de șapte ori mai mari decât doza terapeutică.

Dacă apare supradozajul cu GLAUTAN, tratamentul trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente folosite în oftalmologie, preparate antiglaucomatoase și miotice, analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE01.

Substanța activă, latanoprost, un analog al prostaglandinei  $F_{2\alpha}$ , este un agonist selectiv al receptorului prostanoid FP care scade presiunea intraoculară prin creșterea efluxului umorii apoase. La om, scăderea presiunii intraoculare debutează după aproximativ 3 până la 4 ore după administrare și efectul maxim este atins după 8 până la 12 ore. Scăderea presiunii se menține timp de cel puțin 24 de ore.

Studiile la animale și la om demonstrează că principalul mecanism de acțiune este creșterea eliminării pe cale uveosclerală, deși la om s-a raportat și facilitarea eliminării umorii apoase pe cale trabeculară (prin scăderea rezistenței).

Studiile pivot au demonstrat că latanoprostul este eficace în monoterapie. În plus, au fost efectuate studii clinice privind utilizarea în asociere cu alte medicamente. Acestea includ studii care demonstrează că latanoprost este eficace în asociere cu antagoniști beta-adrenergici (timolol). Studiile pe termen scurt (1 sau 2 săptămâni) sugerează că, în cazul administrării în asociere, efectul latanoprost este aditiv efectului determinat de agoniștii adrenergici (dipivalil epinefrină), inhibitorii anhidrazei

carbonice cu administrare orală (acetazolamidă) și cel puțin parțial aditiv, în cazul administrării în asociere cu agoniști colinergici (pilocarpină).

Studiile clinice au demonstrat că latanoprost nu prezintă efecte semnificative asupra producerii de umoare apoasă. Nu s-a dovedit că latanoprost are vreun efect asupra barierei sânge-umoare apoasă.

Când este administrat în doze terapeutice, în cadrul studiului la maimuțe, latanoprost nu are sau are efecte neglijabile asupra circulației sanguine intraoculare. Totuși, în timpul tratamentului topic, poate să apară hiperemia conjunctivală sau episclerală de intensitate ușoară până la moderată.

Tratamentul de lungă durată cu latanoprost la maimuțe, cărora li s-a efectuat extracția extracapsulară a cristalinului, nu a afectat vasele sanguine retiniene, observație demonstrată prin angiografia cu fluoresceină.

În timpul tratamentului de scurtă durată, latanoprost nu a determinat trecerea fluoresceinei la nivelul segmentului posterior al ochiului la pacienții cu pseudofakie.

S-a demonstrat că administrat în doze terapeutice, latanoprost nu are niciun efect farmacologic semnificativ asupra aparatelor cardiovascular sau respirator.

#### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea latanoprost la copii și adolescenți cu vârsta  $\leq 18$  ani a fost demonstrată într-un studiu clinic dublu-orb cu durată de 12 săptămâni, care a comparat latanoprost cu timolol la 107 pacienți diagnosticați cu hipertensiune oculară și glaucom. Vârsta gestațională a nou-născuților a trebuit să fie de cel puțin 36 de săptămâni. Pacienților li s-a administrat fie latanoprost 50 micrograme/ml o dată pe zi, fie timolol 0,5% (sau opțional 0,25% la subiecții cu vârsta mai mică de 3 ani) de 2 ori pe zi.

Principalul criteriu final de evaluare a eficacității a fost scăderea medie a presiunii intraoculare (PIO) de la nivelul inițial în săptămâna 12 a studiului. Scăderea medie a PIO în grupurile de tratament cu latanoprost și timolol a fost similară. La toate grupele de vârstă studiate (de la 0 la  $< 3$  ani, de la 3 la  $< 12$  ani și de la 12 la 18 ani) scăderea medie a PIO în săptămâna 12 în grupul de tratament cu latanoprost a fost similară cu cea observată în grupul de tratament cu timolol. Cu toate acestea, datele privind eficacitatea pentru latanoprost la grupa de vârstă 0 la  $< 3$  ani au fost obținute doar de la 13 pacienți. Nu sunt disponibile date de la copiii născuți prematur (vârsta gestațională mai mică de 36 de săptămâni).

Scăderile PIO la subiecții din subgrupul cu glaucom infantil/congenital primar (GCP) au fost similare cu cele obținute la grupurile de tratament cu latanoprost și timolol. La subgrupul non-GCP (de exemplu glaucom cu unghi deschis juvenil, glaucom afakic) au fost obținute rezultate similare cu cele observate la grupul cu GCP.

La fel ca la adulți, efectul asupra PIO a fost observat după prima săptămână de tratament și s-a menținut pe parcursul perioadei de 12 săptămâni a studiului clinic (vezi tabelul).

<b>Tabel: scăderea PIO (mmHg) în săptămâna 12 în funcție de grupul cu tratament activ și diagnosticul inițial</b>				
	<b>Latanoprost N=53</b>		<b>Timolol N=54</b>	
Valoarea medie inițială (ES) Săptămâna 12 Modificare față de valoarea medie inițială † (ES) valoarea- p față de timolol	27,3 (0,75) -7,18 (0,81)  0,2056		27,8 (0,84) -5,72 (0,81)	
	<b>GCP N=28</b>	<b>Non-GCP N=25</b>	<b>GCP N=26</b>	<b>Non-GCP N=28</b>
Valoarea medie inițială (ES) Săptămâna 12 Modificare față de valoarea medie inițială † (ES) valoarea- p vs. timolol	26,5 (0,72) -5,90 (0,98)  0,6957	28,2 (1,37) -8,66 (1,25)  0,1317	26,3 (0,95) -5,34 (1,02)	29,1 (1,33) -6,02 (1,18)

ES: eroare standard.

<sup>†</sup> Estimarea ajustată pe baza unei analize de covarianță (ANCOVA).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Latanoprost (greutate moleculară = 432,58) este un pro-medicament de tip ester izopropilic, care este inactiv în această formă, dar devine biologic activ după hidroliza la acidul latanoprostului.

Pro-medicamentul este bine absorbit prin corneea și întreaga cantitate de medicament care pătrunde în umoarea apoasă este hidrolizată în timpul pasajului prin corneea.

Studiile efectuate la om indică faptul că la nivelul umorii apoase, concentrația maximă este atinsă după aproximativ două ore de la administrarea topică. După administrarea topică la maimuțe, latanoprost este distribuit inițial la nivelul segmentului anterior, conjunctivei și pleoapelor. Numai cantități mici de medicament ajung în segmentul posterior.

Practic, la nivelul ochiului, nu se produce metabolizarea acidului latanoprostului. În principal, metabolizarea se realizează la nivelul hepatic. La om, timpul de înjumătățire plasmatică este de 17 minute. În studiile efectuate la animale s-a arătat că principalii metaboliți, 1,2-dinor și 1,2,3,4-tetranor, nu prezintă sau au numai acțiune biologică scăzută și sunt excretați în principal prin urină.

### *Copii și adolescenți*

Un studiu deschis de farmacocinetică a concentrațiilor plasmatice de acid al latanoprostului a inclus 22 de adulți și 25 de copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 0 și <18 ani) cu hipertensiune intraoculară și glaucom. La toate grupele de vârstă s-a administrat tratament cu latanoprost 50 micrograme/ml, o picătură zilnic, în fiecare ochi, timp de minim 2 săptămâni. Expunerea sistemică la acidul latanoprostului a fost de aproximativ 2 ori mai mare la grupa de vârstă 3 până la < 12 ani și de 6 ori mai mare la copii cu vârsta < 3 ani, față de adulți, dar s-a menținut o marjă de siguranță largă pentru reacțiile adverse sistemice (vezi pct. 4.9). Valoarea mediană a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost de 5 minute după administrarea dozei la toate grupele de vârstă. Valoarea mediană a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost scurt (<20 de minute), similar la copii și adolescenți și la adulți și, la starea de echilibru, nu a determinat acumularea de acid al latanoprostului în circulația sistemică.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea oculară ca și cea sistemică a latanoprostului a fost investigată la mai multe specii de animale. În general, latanoprost este bine tolerat, cu limita de siguranță dintre doza terapeutică administrată ocular și doza care determină toxicitate sistemică de cel puțin 1000 de ori. Dozele mari de latanoprost, de aproximativ 100 de ori mai mari decât doza terapeutică per kg/corp, administrate intravenos la maimuțe neanesteziate, au demonstrat creșterea frecvenței respiratorii, determinată probabil de bronhoconstricție de scurtă durată. În studiile la animale, nu s-a constatat că latanoprost ar avea efecte de sensibilizare.

La nivel ocular, nu au fost depistate efecte toxice cu doze de latanoprost de până la 100 micrograme/ochi/zi administrate la iepuri sau maimuțe (doza terapeutică este de aproximativ 1,5 micrograme/ochi/zi). Totuși, la maimuțe, s-a dovedit că latanoprost determină creșterea pigmentării irisului.

Mecanismul creșterii pigmentării pare a fi stimularea producerii de melanină în melanocitele de la nivelul irisului, fără a fi observate modificări proliferative. Modificarea culorii irisului poate fi permanentă.

De asemenea, în studiile cu privire la toxicitatea oculară cronică, administrarea latanoprostului în doză de 6 micrograme/ochi/zi a indus creșterea incidenței fisurilor palpebrale. Acest efect este reversibil și apare la doze mai mari decât dozele terapeutice. Efectul nu a fost observat la om.



Latanoprost nu a determinat mutații reversibile în cadrul testelor efectuate pe bacterii, mutații genetice la nivelul limfomului la șoarece și la testul micronucleilor la șoarece. Au fost observate aberații cromozomiale *in vitro* pe limfocitele umane. Efecte similare au fost observate în cazul prostaglandinei F<sub>2α</sub>, o prostaglandină endogenă, indicând faptul că acesta este un efect de clasă.

Studii adiționale de mutagenitate privind sinteza *in vitro/in vivo* neprogramată de ADN la șobolan, au avut rezultate negative, indicând faptul că latanoprost nu are potențial mutagen. Studiile de carcinogenitate la șoareci și șobolani au fost negative.

În studiile la animale, latanoprost nu a determinat efecte asupra fertilității la masculi sau femele. În studiile de embriotoxicitate la șobolani, nu s-a observat embriotoxicitate în cazul administrării intravenoase de latanoprost în doze de 5,50 și 250 micrograme/kg și zi. Totuși, latanoprost a indus efecte embrioretale la iepuri la doze de 5 micrograme/kg/zi sau mai mari.

Administrarea dozei de 5 micrograme/kg/zi (de aproximativ 100 de ori mai mare decât doza terapeutică) a determinat toxicitate embriofetală semnificativă caracterizată prin creșterea incidenței resorbției tardive, avortului și prin greutatea scăzută a fătului. Nu a fost detectat potențial teratogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fosfat disodic dodecahidrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Clorură de sodiu  
Clorură de benzalconiu  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Studiile *in vitro* au arătat că la amestecarea picăturilor oftalmice conținând tiomersal cu latanoprost apare precipitare. Dacă se utilizează astfel de medicamente, picăturile oftalmice trebuie administrate la interval de cel puțin 5 minute.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis: 2 ani  
După prima deschidere a flaconului: 28 zile

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Flacon nedeschis: A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
După prima deschidere a flaconului: A se păstra la temperaturi sub 25°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din PEJD (de 5 ml), prevăzut cu picurător din PEJD, cu capac cu inel de siguranță din PEÎD.

Fiecare flacon conține 2,5 ml picături oftalmice, soluție, echivalentul a aproximativ 80 de picături de soluție.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Strada Eroilor nr. 1A, Otopeni, 075100, județul Ilfov, România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12123/2019/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2011  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.