

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ MEDICAMENTULUI

Monopost 50 micrograme/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru picături oftalmice, soluție conține latanoprost 50 micrograme.

O picătură conține latanoprost aproximativ 1,5 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut: un mililitru picături oftalmice, soluție conține hidroxistearat de macroglicerol 40 (ulei de ricin polioxihidrogenat) 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluția are o culoare ușor gălbuie, opalescentă.

pH: 6,5 – 7,5

Osmolalitate: 250 – 310 mosmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Scăderea presiunii intraoculare crescute la pacienții adulți cu glaucom cu unghi deschis și cu valori mari ale presiunii intraoculare .

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată la adulți (inclusiv vârstnici):

Doza recomandată este câte o picătură în fiecare ochi afectat, o dată pe zi. Efectul optim se obține atunci când MONOPOST este administrat seara.

Administrarea MONOPOST nu trebuie făcută mai mult de o dată pe zi, deoarece s-a demonstrat că administrarea prea frecventă poate duce la diminuarea efectului de reducere a presiunii intraoculare. În cazul omiterii unei doze, tratamentul va continua prin administrarea dozei următoare, conform schemei recomandate.

Copii și adolescenți:

Eficacitatea și siguranța administrării Monopost la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date privind medicamentul Monopost.

Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Ca și în cazul altor picături oftalmice, pentru a reduce posibilitatea absorbției sistemice se recomandă ca sacul lacrimal să fie presat la nivelul cantusului median (ocluzie punctiformă), timp de un minut. Această manevră trebuie efectuată imediat după instilarea fiecărei picături.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrarea picăturilor și pot fi reinsertate după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, medicamentele trebuie administrate la cel puțin 5 minute interval.

Pacienții trebuie instruiți să evite contactul între vârful recipientului și ochi sau cu suprafețele înconjurătoare.

Acest medicament este o soluție sterilă, ce nu conține conservanți. Pacienții trebuie instruiți că soluțiile oculare, în cazul manipulării necorespunzătoare, se pot contamina cu bacterii larg răspândite care determină infecții oculare. Leziunile oculare grave și pierderea consecutivă a vederii pot fi rezultatul utilizării de soluții contaminate.

Pacienții trebuie instruiți după cum urmează:

Înainte de prima utilizare a medicamentului

- Pacientul se va asigura de faptul că este intact capacul cu sigiliu. Pentru a deschide recipientul se deșurubează cu fermitate capacul cu sigiliu.

- După ce se spală bine pe mâini și pacientul deșurubează capacul recipientului. Ținând recipientul răsturnat, se apasă de câteva ori, pentru a activa mecanismul de pompare, până la apariția primei picături. Acest proces este doar pentru prima utilizare și nu este necesar pentru administrările ulterioare.

1. Înainte de fiecare utilizare, pacientul se va spăla bine pe mâini și va îndepărta capacul de pe vârful recipientului. Pacientul va evita orice contact al vârfului recipientului cu degetele.
2. Pacientul își va plasa policele în zona de la capătul recipientului și indexul la baza acestuia. Apoi își va plasa degetul mijlociu în a doua zonă de la baza recipientului. Pacientul va ține recipientul în poziție răsturnată.
3. Pentru utilizare, pacientul își va apleca capul ușor spre spate și va poziționa vertical vârful picurător al recipientului, deasupra ochiului. Cu ajutorul indexului celeilalte mâini, pacientul va trage ușor în jos pleoapa inferioară. Spațiul astfel creat se numește sac conjunctival inferior. Pacientul va evita orice contact al vârfului recipientului cu degetele sau ochii.

Pentru a aplica o picătură în sacul conjunctival inferior al ochiului afectat (ochilor afectați), pacientul va apăsa **scurt, dar ferm** pe recipient. Datorită dozării automate, la fiecare pompare este eliberată exact o singură picătură.

Dacă picătura nu cade, pacientul va scutura ușor recipientul, pentru a o face să se desprindă de vârful picurător. În acest caz, se repetă pasul 3.

4. Atunci când se practică ocluzia canalului nazo-lacrimal sau închiderea pleoapelor timp de 1 minut, absorbția sistemică este redusă. Aceasta poate determina diminuarea reacțiilor adverse sistemice și creșterea activității locale.

5. A se acoperi vârful recipientului cu capacul imediat după utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prin creșterea cantității de pigment brun din iris latanoprostul poate provoca modificarea treptată a culorii ochilor. Înaintea inițierii tratamentului, pacienții trebuie avertizați asupra posibilității

modificării permanente a culorii ochilor. Tratamentul unilateral poate produce heterocromie permanentă.

Modificarea culorii ochilor a fost observată cu precădere la pacienții cu ochi de culoare mixtă, adică albaștri-căprui, gri-căprui, galbeni-căprui sau verzi-căprui. În cadrul studiilor efectuate cu latanoprost, debutul modificării apare, de regulă, în decursul primelor 8 luni de tratament, în cazuri rare în al doilea sau al treilea an de tratament și nu a fost observat după al patrulea an de tratament. Viteza de progresie a pigmentării irisului scade în timp și este stabilă pe o perioadă de 5 ani. Efectul accentuării pigmentării nu a fost evaluat pe o perioadă mai mare de 5 ani. Într-un studiu de siguranță, deschis, cu durată de 5 ani, în care s-a administrat latanoprost, 33% dintre pacienți au prezentat pigmentarea irisului (vezi pct. 4.8). De cele mai multe ori, modificarea culorii irisului este minoră și nu se observă clinic. Incidența acestui fenomen în rândul pacienților cu irisuri de culoare mixtă a fost cuprinsă între 7% și 85%, fiind cea mai crescută la pacienții cu irisuri galben-căprui. La pacienții cu ochi de culoare albastru omogen nu s-a înregistrat nicio modificare, iar la cei cu ochi de culoare omogenă gri, verde sau căprui, fenomenul a fost rar.

Modificarea culorii este determinată de creșterea conținutului de melanină din melanocitele prezente în stroma iridiană, și nu de creșterea numărului de melanocite. În ochii afectați, pigmentarea brună din jurul pupilei se răspândește, de regulă, concentric către periferie, însă este posibil ca întreg irisul sau porțiuni ale acestuia să devină mai căprui. După oprirea tratamentului nu s-au mai înregistrat creșteri ulterioare ale cantității de pigment brun la nivelul irisului. Până în prezent, fenomenul colorării irisului nu s-a însoțit de simptome sau modificări patologice în studiile clinice.

Nici nevii, nici pistruii de la nivelul irisului nu au fost influențați de tratament. În studiile clinice nu s-a constatat acumularea pigmentului în rețeaua trabeculară sau în altă regiune a camerei anterioare. Pe baza experienței clinice de 5 ani, creșterea pigmentării irisului nu s-a dovedit a avea urmări clinice negative, astfel că tratamentul cu latanoprost poate fi continuat, chiar și în cazul apariției pigmentării irisului. Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați în mod regulat, iar în cazul în care contextul clinic o impune, tratamentul cu latanoprost poate fi întrerupt.

Experiența tratamentului cu latanoprost în glaucomul cronic cu unghi închis, glaucomul cu unghi deschis la pacienții cu pseudofakie și în glaucomul pigmentar este limitată. Nu există informații privind tratamentul cu latanoprost în cazurile de glaucom inflamator sau neovascular, în afecțiunile oculare inflamatorii sau la pacienții cu glaucom congenital. Latanoprostul are un efect foarte scăzut sau absent asupra pupilei, însă nu există informații privind administrarea sa în episoadele acute de glaucom cu unghi închis. Prin urmare, se recomandă ca, până la acumularea de noi date, latanoprostul să fie utilizat cu prudență în aceste afecțiuni.

Datele din studiile clinice privind administrarea de latanoprost în perioada peri-operatorie a intervențiilor pentru cataractă sunt limitate. La acești pacienți, latanoprost trebuie administrat cu prudență.

Latanoprostul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de keratită herpetică și trebuie evitat în cazul prezenței keratitei active determinate de virusul herpes simplex și la pacienții cu antecedente de keratită herpetică recurentă asociată în mod direct cu utilizarea analogilor prostaglandinelor.

Există raportări de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.8) în special la pacienții cu afakie, la cei cu pseudofakie și ruptura capsulei posterioare a cristalinului sau cu afectare a cristalinului la nivelul camerei anterioare, precum și la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru apariția edemului macular cistoid (ca de exemplu, retinopatie diabetică și ocluzie de venă retiniană). Latanoprostul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afakie, la cei cu pseudofakie cu ruptură a capsulei posterioare a cristalinului sau cu afectare a cristalinului la nivelul camerei anterioare sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid.

La pacienții predispuși la irită/uveită, latanoprostul poate fi utilizat cu prudență.

Există date limitate privitoare la pacienții cu astm bronșic, dar unele cazuri de exacerbări ale astmului bronșic și/sau dispnee au fost raportate din datele obținute după punerea pe piață. Ca urmare, pacienții cu astm bronșic trebuie tratați cu prudență, deoarece nu există suficientă experiență (vezi și secțiunea 4.8).

A fost observată și modificarea culorii tegumentului periorbital, majoritatea cazurilor fiind raportate la pacienți japonezi. Experiența acumulată până în prezent arată că modificarea culorii tegumentului periorbital nu are caracter permanent, în unele cazuri fenomenul fiind reversibil chiar în timpul tratamentului cu latanoprost.

Latanoprostul poate modifica treptat genele și părul fin de la nivelul ochiului tratat și din zona înconjurătoare; aceste modificări includ creșterea în lungime, grosime, pigmentare, a numărului de gene sau fire de păr și creșterea într-o direcție greșită a genelor. Modificările genelor sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

Monopost conține macrogolglicerol hidroxistearat (ulei de ricin polioxihidrogenat) care poate cauza reacții cutanate. În prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung pentru acest excipient.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu sunt disponibile date definitive referitoare la interacțiunile medicamentoase.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

În studiile la animale nu s-a identificat niciun efect al latanoprostului asupra fertilității la masculi și femele (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Siguranța utilizării acestui medicament în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită. Medicamentul are efecte farmacologice potențial nocive asupra evoluției sarcinii, fătului și nou-născutului. Prin urmare, Monopost nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Latanoprost și metaboliții săi pot fi eliminați în laptele matern; prin urmare, Monopost 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 au fost efectuate studii privind efectul acestui medicament asupra capacității de a conduce vehicule. Ca și în cazul altor medicamente oftalmice, instilațiile cu picături oftalmice pot provoca încheșoșarea tranzitorie a vederii. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje, până la dispariția acestor reacții.

4.8 Reacții adverse

a) Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse observate sunt legate de sistemul ocular. Într-un studiu de siguranță, deschis, cu durata de 5 ani, în care s-a administrat latanoprost, 33% dintre pacienți au prezentat pigmentarea irisului (vezi pct. 4.4). Alte reacții adverse oculare sunt, în general, tranzitorii și apar la administrarea dozei.

b) Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse și frecvențele lor, prezentate mai jos, sunt cele descrise pentru medicamentul de referință. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență după cum urmează: 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 ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor 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	Hiperpigmentare a 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; trichiazis*; distichiază; chist la nivelul irisului*§; reacții cutanate localizate la nivelul pleoapelor; închidere a culorii tegumentului palpebral	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*	Exacerbare a astmului bronșic	
Tulburări gastrointestinale			Greață, vărsături		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Prurit	
Tulburări musculoscheletice 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”
c)Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu sunt furnizate informații

d. Copii și adolescenți

Nu exista date disponibile cu Monopost.

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
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Exceptând iritația oculară și hiperemia conjunctivală, nu se cunosc alte reacții adverse în cazul supradozajului cu Monopost.

Următoarele informații pot fi utile în cazul ingerării accidentale de Monopost: flaconul pentru tratamentul cu durata de o lună conține 125 micrograme latanoprost iar flaconul pentru tratamentul cu durata de 3 luni conține 300 micrograme latanoprost. Peste 90% din latanoprost este metabolizat la primul pasaj hepatic. Perfuzia i.v. cu 3 micrograme/kg la voluntarii sănătoși a produs concentrații plasmatiche medii de 200 de ori mai mari decât cele din studiile clinice și nu a provocat niciun simptom, însă o doză de 5,5 – 10 micrograme/kg a provocat greață, dureri abdominale, amețeli, astenie, bufeuri și transpirații. La maimuțe, latanoprost a fost injectat intravenos în doze de până la 500 micrograme/kg, fără a se înregistra efecte cardiovasculare majore.

Administrarea intravenoasă a latanoprostului la maimuță s-a asociat cu o bronhoconstricție tranzitorie. Totuși, administrarea oftalmică topică de latanoprost în doze de șapte ori mai mari decât doza clinică de Monopost la pacienții cu forme moderate de astm bronșic nu a provocat bronhoconstricție.

În caz de supradozaj cu Monopost, se va institui un tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente antiglaucomatoase și miotice, analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE01

Mecanism de acțiune:

Substanța activă – latanoprost – este un analog al prostaglandinei F2α și reprezintă un agonist selectiv al receptorului prostanoidic FP, care scade presiunea intraoculară prin creșterea fluxului de eliminare a umorii apoase.

Studiile efectuate la animale și la om arată că principalul mecanism de acțiune este reprezentat de creșterea eliminării pe cale uveosclerală, deși la om s-a raportat și o oarecare creștere a eliminării umorii apoase pe cale trabeculară (prin scăderea rezistenței).

Monopost se prezintă sub formă de picături oftalmice fără conservanți, soluție ambalată într-un recipient multidoză dotat cu pompă.

Efecte farmacodinamice:

La om, această scădere a presiunii intraoculare debutează după aproximativ 3-4 ore de la administrare, iar efectul maxim este atins după 8-12 ore. Scăderea presiunii se menține timp de cel puțin 24 de ore.

Studiile pivot au demonstrat eficacitatea latanoprostului administrat sub formă de monoterapie. În plus, au fost efectuate studii clinice care au investigat utilizarea medicamentului în diverse asocieri și care au arătat că latanoprost este eficace în asociere cu un antagonist beta-adrenergic (timolol). De asemenea, studiile pe termen scurt (1 sau 2 săptămâni) sugerează faptul că latanoprostul are un efect de tip aditiv atunci când se administrează în asociere cu agoniști adrenergici (dipivalil adrenalina) și inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă) cu administrare orală și un efect cel puțin parțial aditiv atunci când este administrat în asociere cu agoniști colinergici (pilocarpină).

Studiile clinice au mai arătat că latanoprost nu are un efect important asupra producerii umorii apoase. De asemenea, latanoprostul nu are efect asupra barierei sânge-umoare apoasă.

Atunci când latanoprostul a fost administrat în doze clinice în cadrul studiilor efectuate la maimuță nu a avut sau a avut un efect neglijabil asupra circulației sanguine intraoculare. Totuși, în timpul tratamentului topic, poate surveni hiperemie conjunctivală sau episclerală ușoară sau moderată.

Tratamentul cronic ocular cu latanoprost la maimuțe cărora li s-a efectuat extracția extracapsulară a cristalinului nu a afectat vasele sanguine retiniene, fapt demonstrat cu ajutorul angiografiei cu fluoresceină.

Pe parcursul tratamentului de scurtă durată, latanoprostul nu a provocat scurgeri de fluoresceină în segmentul posterior al ochiului pseudofak la om.

S-a demonstrat că în doze clinice, latanoprostul nu are efecte farmacologice semnificative la nivelul sistemului cardiovascular și respirator.

Eficacitate și siguranță clinică

Monopost a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic randomizat, orb pentru investigator, cu durata de trei luni, care a comparat Monopost fără conservanți cu medicamentul de referință pentru latanoprost 0,005%, care conține conservanți, la 404 pacienți cu valori mari ale presiunii intraoculare sau glaucom. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea presiunii intraoculare între valoarea inițială și cea la Ziua 84.

La Ziua 84, reducerea presiunii intraoculare indusă de Monopost a fost de -8,6 mmHg, adică de 36%. Aceasta a fost similară cu cea determinată de medicamentul de referință pentru latanoprost 0,005%, care conține conservanți.

Ochiul cel mai afectat (populație medie în intenție de tratament)		Monopost	Medicament de referință
Valori inițiale (Z 0)	n	189	164
	Medie ±DS	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
Z 84	n	185	162
	Medie ±DS	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Modificare medie (Z 0-Z 84)	n	185	162
	Medie ±DS	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
	[Î 95%]	[-9,0 ; -8,3]	[-9,4 ; -8,7]
Analiză statistică	E (ES)	0,417 ± 0,215	
	[Î 95%]	[-0,006 ; 0,840]	

Acest studiu clinic cu durata de trei luni, a demonstrat următoarele reacții adverse la Monopost și, respectiv, la medicamentul de referință pentru latanoprost: senzație de iritație/arsură/înțepături după instilare (la Ziua 84, 6,8% pentru Monopost și 12,9% pentru medicamentul de referință pentru latanoprost) și hiperemie conjunctivală (la Ziua 84, 21,4% pentru Monopost și 29,1% pentru medicamentul de referință pentru latanoprost). Din punctul de vedere al reacțiilor adverse sistemice, nu au fost observate diferențe majore între cele două grupe de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Latanoprostul (GM = 432,58) este un pro-medicament, sub formă de ester izopropilic, care este inactiv ca atare, dar devine biologic activ după hidroliză, cu formarea consecutivă de acid de latanoprost.

Absorbție:

Pro-medicamentul se absoarbe rapid prin corneea, întreaga cantitate de medicament care pătrunde în umoarea apoasă fiind hidrolizată în timpul trecerii prin corneea.

Distribuție:

Studiile efectuate la om arată că atingerea concentrației maxime în umoarea apoasă are loc la aproximativ 2 ore după administrarea locală. Consecutiv administrării topice la maimuță, latanoprostul se distribuie în cea mai mare parte în segmentul anterior, la nivelul conjunctivelor și pleoapelor, în segmentul posterior ajungând numai cantități infime de medicament.

În cadrul unui studiu clinic încrucișat, randomizat, cu durata de trei luni, efectuat la 30 de pacienți cu valori mari ale presiunii intraoculare sau glaucom, au fost măsurate valorile concentrațiilor plasmatice de latanoprost iar la 30 de minute de la instilare, aproape toți pacienții au prezentat valori care s-au situat sub limita de detecție (40 pg/ml).

Metabolizare și eliminare:

Metabolizarea acidului de latanoprost la nivelul ochiului este practic inexistentă, metabolizarea principală având loc în cea mai mare parte în ficat. La om, timpul de înjumătățire plasmatică este de 17 minute. În studiile efectuate la animale s-a arătat că principalii metaboliți ai acidului de latanoprost, 1,2-dinor și 1,2,3,4-tetranor, au activitate biologică foarte redusă sau absentă și se excretă în cea mai mare parte prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea oculară și sistemică a latanoprostului a fost testată la mai multe specii de animale. În general, latanoprostul este bine tolerat, având o marjă mare de siguranță între doza terapeutică administrată ocular și toxicitatea sistemică, de cel puțin 1000 ori. Dozele mari de latanoprost, de aproximativ 100 de ori mai mari decât doza clinică/kg corp, administrate intravenos la maimuțe neanesteziate au crescut frecvența respiratorie, fenomen ce reprezintă probabil expresia bronhoconstricției de scurtă durată. Studiile efectuate la animale au arătat că latanoprostul nu are proprietăți sensibilizante.

La nivel ocular, efectele toxice au fost absente după doze de până la 100 micrograme/ochi și zi administrate la iepure sau maimuță (doza clinică este de aproximativ 1,5 micrograme/ochi și zi). Totuși, la maimuță, latanoprostul a produs hiperpigmentarea irisului.

Se pare că hiperpigmentarea este consecința stimulării sintezei de melanină în melanocitele irisului, modificările proliferative fiind absente. Modificarea culorii irisului poate fi permanentă.

În studiile de toxicitate oculară cronică, administrarea de latanoprost în doză de 6 micrograme/ochi și zi a determinat o creștere a fisurilor palpebrale. Acest efect este reversibil și survine la doze superioare celor clinice. Efectul nu a fost observat și la om.

Potențialul mutagen al latanoprostului a fost investigat în testele revers-mutației la bacterii, mutației cromozomiale în celulele limfomului de șoarece și testul micronucleilor la șoarece: rezultatele fiind

negative. Aberații cromozomiale au existat *in vitro* pe limfocitele umane, iar efecte similare au fost observate și cu prostaglandină F2 α , o prostaglandină naturală, indicând faptul că este vorba de un efect de clasă.

Alte studii de mutagenitate, care au utilizat sinteza ADN neprogramată *in vitro/in vivo* la șobolan, au avut rezultate negative, ceea ce arată că latanoprostul nu are potențial mutagen. Studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și șobolan au fost negative.

Studiile efectuate la animale au arătat că latanoprostul nu are efect asupra fertilității la masculi sau femele. În studiul de toxicitate embrionară efectuat la șobolan, nu a fost observată embriotoxicitate la administrarea intravenoasă (5, 50 și 250 micrograme/kg și zi) de latanoprost. Totuși, latanoprostul a indus efecte embrioretale la iepure la doza de 5 micrograme/kg și zi și peste.

Doza de 5 micrograme/kg și zi (de aproximativ 100 de ori mai mare decât doza clinică) a provocat fenomene semnificative de toxicitate embriofetală, caracterizate prin creșterea incidenței resorbției și avortului tardiv, precum și prin greutate scăzută a fătului.

Nu s-a observat potențial teratogen.

Toxicitate oculară

Administrarea pe cale oftalmică de Monopost picături oftalmice la animale, de două ori pe zi, timp de 28 de zile, nu a demonstrat niciun efect toxic local sau sistemic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxistearat de macrogolglicerol 40
Sorbitol
Carbomer 974P
Macrogol 4000
Edetat disodic
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere : 1 lună pentru flaconul de 2,5 ml ; 3 luni pentru flaconul de 6 ml.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

După prima deschidere : 1 lună pentru flaconul de 2,5 ml ; 3 luni pentru flaconul de 6 ml.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon multidoză (PEÎD) echipat cu pompă și dispozitiv de administrare Easygrip, închis cu capac cu sigiliu (PEÎD), conținând 2,5 ml (cel puțin 70 de picături fără conservant –tratamentul pentru 1 lună) sau 6 ml (cel puțin 190 de picături fără conservant –tratamentul pentru 3 luni)

Mărimi de ambalaj:

1 cutie cu un flacon de 2,5 ml.

1 cutie cu un flacon de 6 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoires Thea

12 Rue Louis Bleriot

63017 Clermont-Ferrand Cedex 2

Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14562/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Ianuarie 2017

Reînnoirea autorizației – Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România, www.anm.ro.