

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xalatan 50 micrograme/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml picături oftalmice, soluție, conține latanoprost 50 micrograme.
O picătură conține latanoprost aproximativ 1,5 micrograme

Excipienți cu efect cunoscut:

Clorură de benzalconiu 0,20 mg/ml

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339i) 7,70 mg/ml.

Fosfat disodic anhidru (E339ii) 1,55 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluția este un lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiunii intraoculare la adulți (inclusiv vârstnici).

Scăderea presiunii intraoculare crescute la copii și adolescenți cu PIO crescută și glaucom pediatric.

4.2. Doze și mod de administrare

Adulți (inclusiv vârstnici)

Tratamentul recomandat este o picătură în ochiul(i) afectat(ți), o dată pe zi. Efectul optim se obține când administrarea Xalatan se face seara.

Administrarea Xalatan nu trebuie făcută mai mult de o dată pe zi, deoarece s-a demonstrat că administrarea mai frecventă diminuează efectul de reducere a PIO.

În cazul omiterii unei doze, tratamentul va continua prin administrarea dozei următoare, în ritm normal.

Copii și adolescenți

Xalatan 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 limitate (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

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 instilarea picăturilor oftalmice și pot fi reinsertate după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic local, medicamentele trebuie administrate la intervale de cel puțin cinci minute.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la latanoprost sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prin creșterea cantității de pigment brun din iris Xalatan 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 ochii de culoare mixtă, de exemplu albaștri-căprui, gri-căprui, galbeni-căprui sau verzi-căprui. În studiile cu latanoprost, debutul modificării apare de regulă în decursul primelor 8 luni de tratament, rareori în al doilea sau al treilea an și nu a fost observat după al patrulea an de tratament. Rata de progresie a pigmentării irisului scade cu timpul și rămâne stabilă timp de cinci ani. Nu a fost evaluat efectul hiperpigmentării pe un termen mai mare de cinci ani. 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. 4.8). De cele mai multe ori, modificarea culorii irisului este minoră și nu se observă clinic. Incidența acestui fenomen în rândul pacienților cu iris de culoare mixtă a fost cuprinsă între 7% și 85%, fiind cea mai crescută la pacienții cu ochi galbeni-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 se datorează creșterii conținutului de melanină din melanocitele prezente în stroma iridiană, și nu creșterii 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.

Tratamentul nu a afectat prezența nevilor sau efelidelor de la nivelul irisului. 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 Xalatan 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 Xalatan poate fi întrerupt.

Experiența tratamentului cu Xalatan 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 Xalatan în cazurile de glaucom inflamator sau neovascular, ori în afecțiunile oculare inflamatorii. Xalatan are un efect foarte scăzut sau absent asupra pupilei, însă nu există informații privind administrarea sa în atacurile acute de glaucom cu unghi închis. Prin urmare, se recomandă ca, până la acumularea de noi date, Xalatan să fie utilizat cu prudență în aceste afecțiuni.

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

Xalatan trebuie administrat cu prudență la pacienții cu istoric de keratită herpetică și 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.

Edemul macular a fost raportat (vezi pct. 4.8) în special la pacienții cu afakie, la cei cu pseudofakie și ruptura capsulei posterioare a cristalinului sau cu lentile ale camerei anterioare, precum și la pacienții cu factori de risc pentru apariția edemului macular chistoid (ca de exemplu, retinopatie diabetică și ocluzie de venă retiniană). Xalatan ar trebui folosit cu prudență la pacienții cu afakie, la cei cu pseudofakie cu capsulă posterioară ruptă sau lentile ale camerei anterioare sau la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid.

La pacienții predispuși la irită/uveită, Xalatan 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. De aceea, pacienții astmatici trebuie tratați cu prudență deoarece nu există suficientă experiență (a se vedea și pct. 4.8).

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

Latanoprost poate modifica treptat genele și părul fin ale ochiului tratat; aceste modificări includ creșterea în lungime, grosime, pigmentare, numărul de gene sau păr și perturbarea direcției de creștere a genelor. Modificările genelor sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

Conservant

Xalatan conține clorură de benzalconiu, care este de obicei utilizată drept conservant în medicamentele de uz oftalmic. Din datele limitate disponibile, nu există nicio diferență în profilul de evenimente adverse la copii comparativ cu adulții. Cu toate acestea, în general, ochii copiilor prezintă o reacție mai puternică față de un stimul dat decât ochiul adult. Iritația poate avea un efect asupra aderării la tratament a copiilor. A fost raportat faptul că utilizarea clorurii de benzalconiu determină iritație oculară, simptome de xeroftalmie și poate afecta pelicula lacrimală și suprafața corneană. Trebuie utilizat cu precauții la pacienți cu xeroftalmie și la pacienți la care corneea poate fi compromisă. Pacienții trebuie monitorizați în caz de utilizare prelungită.

Lentile de contact

Lentilele de contact pot absorbi clorura de benzalconiu și trebuie îndepărtate înaintea instilării Xalatan, dar pot fi reinserate după 15 minute (vezi pct. 4.2).

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.

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 PIO 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.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile, numai la adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării acestui medicament în timpul sarcinii la om nu a fost precizată. Medicamentul are potențiale efecte farmacologice nocive asupra evoluției sarcinii, fătului și nou-născutului. Prin urmare, Xalatan nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Alăptare

Latanoprost și metaboliții săi pot fi excretați în laptele matern; prin urmare, Xalatan nu trebuie administrat la femeile care alăptează, sau alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

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

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

Xalatan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ca și în cazul altor preparate oftalmice, instilațiile cu picături oftalmice pot provoca 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 reacțiilor adverse sunt legate de sistemul ocular. 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. 4.4). Alte reacții adverse oculare sunt, în general, tranzitorii și apar la administrarea dozei.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență în ordinea următoare: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000
Infecții și infestări				Keratitis herpetică*§	
Tulburări ale sistemului nervos			Cefalee*, amețeli*		
Tulburări oculare	Hiperpigmentarea 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)	Keratitis punctiformă; blefarită majoritar fără simptome; durere oculară; fotofobie; conjunctivită*	Edem palpebral; xeroftalmie; keratitis*; vedere încetoșată*; 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; pseudopemfigoidul conjunctivei oculare*§	Modificări periorbitale și la nivelul pleoapei care determină adâncirea șanțului palpebral*
Tulburări cardiace			Angină pectorală; palpitații*		Angină pectorală instabilă*
Tulburări vasculare					
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic*; dispnee*	Exacerbarea astmului bronșic	E
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”

Au fost raportate foarte rar cazuri de calcifiere corneană care a fost asociată cu utilizarea picăturilor oftalmice cu conținut de fosfați la unii pacienți care prezentau leziuni corneene semnificative.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu sunt disponibile informații

Copii și adolescenți

În cadrul a două studii clinice de scurtă durată (≤ 12 săptămâni), care au inclus 93 (25 și 68) de copii și adolescenți, 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
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9. Supradozaj

Simptome

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

Tratament

Următoarele informații pot fi utile în cazul ingerării accidentale de Xalatan: un flacon conține 125 micrograme latanoprost. Peste 90% este metabolizat la primul pasaj hepatic. Perfuzia i.v. cu 3 micrograme/kg la voluntarii sănătoși nu a provocat niciun simptom, însă o doză de 5,5 – 10 micrograme/kg au survenit greață, dureri abdominale, amețeli, astenie, bufeuri de căldură 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 pasageră. Totuși, aplicarea oculară locală de latanoprost în doze de șapte ori mai mari decât doza clinică de Xalatan la pacienții cu forme moderate de astm bronșic nu a provocat bronhoconstricție.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: oftalmologice; antiglaucomatoase și miotice, analogi de prostaglandine.
Cod ATC: S01E E01.

Substanța activă – latanoprost – este un analog al prostaglandinei $F_{2\alpha}$ și reprezintă un agonist selectiv al receptorului prostanoicid FP, care scade PIO prin creșterea ratei de eliminare a umorii apoase. La om, această scădere a PIO 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 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 calea trabeculară (prin scăderea rezistenței).

Studiile pivot au demonstrat eficacitatea Xalatan 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 asociație cu un antagonist beta-adrenergic (timolol). De asemenea, studiile pe termen scurt (1 sau 2 săptămâni) sugerează că latanoprostul are un efect de tip aditiv când se administrează în asociație cu agoniști adrenergici (dipivalil epinefrină) și inhibitori orali ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă) și un efect cel puțin parțial aditiv atunci când este administrat împreună cu parasimpatomimetice (pilocarpină).

Studiile clinice au arătat că latanoprost nu are un efect important asupra producerii umorii apoase. Latanoprostul nu are efect asupra barierei sânge-umoare apoasă.

Latanoprostul în doze clinice în cadrul studiilor la maimuță a avut un efect neglijabil sau deloc asupra circulației sanguine intraoculare. Totuși, în timpul tratamentului topic poate surveni hiperemie conjunctivală sau episclerală ușoară sau moderată.

Tratamentul cronic ocular la maimuțe care au suferit extracția extracapsulară cristaliniană 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.

Copii și adolescenți

Eficacitatea latanoprost la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 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 12 la 18 ani) scăderea medie a PIO la 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 s-au bazat numai pe 13 pacienți și nu a fost demonstrată o eficacitate relevantă pentru cei 4 pacienți reprezentând grupa de vârstă de la 0 la < 1 an în studiul clinic la copii. Nu sunt disponibile date la copii născuți prematur (vârsta gestațională mai mică de 36 de săptămâni).

Scăderile PIO la subiecții din subgrupul cu GCP au fost similare 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.

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

Tabel: scăderea PIO (mm Hg) în săptămâna 12 în funcție de grupul cu tratament activ și diagnosticul inițial

Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Valoarea medie inițială (ES)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)	
Săptămâna 12 Modificare față de valoarea medie inițială †(ES)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)	
valoarea- <i>p</i> față de timolol	0,2056		
GCP N=28	Non-GCP N=25	GCP N=26	Non-GCP N=28
Valoarea medie inițială (ES)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)
Săptămâna 12 Modificare față de valoarea medie inițială †(ES)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)
valoarea- <i>p</i> vs. timolol	0,6957	0,1317	29,1 (1,33) -6,02(1,18)

ES: eroare standard.

†Estimarea ajustată pe baza unei analize a modelului de covarianță (ANCOVA).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Pro-medicamentul inactiv 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.

Metabolizare și eliminare

Metabolizarea acidului de latanoprost la nivelul ochiului este practic inexistentă, aceasta având loc în cea mai mare parte în ficat. La om, timpul de înjumătățire plasmatic 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 slabă sau absentă și se excretă în cea mai mare parte 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 μg/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 și sistemică a latanoprostului a fost testată pe mai multe specii de animale. În general, latanoprostul este bine tolerat, având o marjă mare de siguranță: toxicitatea sistemică apare la doze de cel puțin 1000 ori mai mari decât doza oculară clinică. Dozele mari de latanoprost - de

aproximativ 100 de ori mai mari decât doza clinică/kg corp - administrate intravenos la maimuța neanesteziată au crescut frecvența respiratorie, fenomen ce reprezintă probabil expresia bronhoconstricției de scurtă durată. Studiile 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). 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 creșterea fantei 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 după tratarea cu prostaglandină F_{2α}, o prostaglandină naturală, indicând faptul că este vorba de un efect de clasă.

Alte studii de mutagenitate, ce au folosit 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 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de benzalconiu
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat (E339i)
Fosfat disodic anhidru (E339ii)
Apă pentru preparate injectabile

6.2. Incompatibilități

Studiile *in vitro* au arătat că amestecarea Xalatan cu picături oculare ce conțin tiomersal este urmată de precipitare. Dacă se utilizează astfel de medicamente, picăturile oftalmice trebuie administrate la interval de cel puțin 5 minute.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani – după ambalarea pentru comercializare
4 săptămâni - după prima deschidere a flaconului

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
După prima deschidere: a se utiliza în 4 săptămâni (vezi pct. 6.3).
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon picurător din polietilenă conținând 2,5 ml picături oftalmice, soluție, prevăzut cu capac cu filet și capac suplimentar de protecție din polietilenă.

Cutie cu 3 flacoane picurătoare din polietilenă conținând fiecare 2,5 ml picături oftalmice, soluție, prevăzute cu capac cu filet și capac suplimentar de protecție din polietilenă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UPJOHN EESV
Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7107/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2020

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