

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sifitan 50 micrograme/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

100 ml de picături oftalmice, soluție conțin latanoprost 5 mg.

O picătură conține latanoprost aproximativ 1,5 micrograme.

Excipient cu reacție cunoscută: clorură de benzalconiu 0,02% este inclusă, fiind conservant, și fosfați. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluția este un lichid limpede, incolor.

pH cuprins între 6,2 și 7,1

Osmolalitate cuprinsă între 240 și 325 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici):

Doza recomandată este de 1 picătură la nivelul ochiului (ochilor) afectat (afecțați), o dată pe zi. Efectul optim este obținut dacă Sifitan este administrat seara.

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

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

Similar oricărui 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.

Mod de administrare

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

Sifitan picături oftalmice poate fi administrat la copii și adolescenți, utilizând aceleași doze ca la adulți. Nu există 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienții, enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sifitan 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-brun, cenușiu-brun, galben-brun și verde-brun. 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 cu timpul 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 de latanoprost, efectul de pigmentare 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%, modificarea de culoare a irisului galben-brun 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 a ochiului nu a fost observată în cadrul studiilor clinice. Pe baza experienței clinice cu durată de 5 ani, creșterea pigmentării irisului nu a determinat consecințe din punct de vedere clinic și tratamentul cu Sifitan poate fi continuat chiar dacă apare pigmentarea irisului. Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați periodic și dacă starea clinică o impune, tratamentul cu Sifitan poate fi întrerupt.

Există o experiență clinică limitată privind tratamentul cu Sifitan la pacienții cu glaucom cu unghi închis, glaucom cu unghi deschis și pseudofakie și la pacienții cu glaucom pigmentar. Nu există experiență privind tratamentul cu Sifitan la pacienții cu glaucom inflamator și glaucom neovascular, cu afecțiuni inflamatorii ale ochiului sau glaucom congenital. Sifitan 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 Sifitan 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.

Sifitan trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de keratită herpetică și administrarea lui trebuie evitată în cazuri de keratită activă produsă de virusul herpes simplex și la pacienții cu antecedente de keratită herpetică recurentă mai ales când se asociază cu administrarea de 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 a capsulei posterioare a cristalinului 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). Sifitan trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afakie, la cei cu pseudoafakie și ruptură a capsulei posterioare a cristalinului 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, Sifitan trebuie utilizat cu prudență.

Există o experiență limitată în cazul pacienților cu astm bronșic, dar în cadrul studiilor de după punerea pe piață a medicamentului 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 atunci 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 Sifitan.

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

Sifitan conține clorură de benzalconiu, care este utilizată frecvent drept conservant în medicamentele de uz oftalmic. A fost raportat faptul că utilizarea clorurii de benzalconiu determină keratopatie punctiformă și/sau keratopatie ulcerativă toxică, poate determina iritație oculară și este cunoscut că determină modificarea culorii lentilelor de contact moi. În cazul utilizării frecvente sau prelungite de Sifitan la pacienți cu xeroftalmie sau în condițiile apariției afecțiunilor corneene se impune monitorizare atentă. Lentilele de contact absorb clorura de benzalconiu și trebuie îndepărtate înaintea instilării Sifitan dar pot fi reinsertate 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, GCP (Glaucom Congenital Primar), 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 privind interacțiunile medicamentului.

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

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Latanoprost nu a avut efecte asupra fertilității masculine sau feminine în studiile la animale (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, Sifitan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

La om, latanoprost și metaboliții lui pot fi eliminați în lapte și prin urmare Sifitan, 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

Similar altor medicamente cu administrare oftalmică, instilațiile de picături oftalmice pot determina vedere încețoșată tranzitorie. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu dispăre vederea încețoșată tranzitorie.

4.8 Reacții adverse

a) Sumar al profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse apar la nivel ocular. Într-un studiu deschis, cu durată 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 reacții adverse la nivel ocular sunt în general tranzitorii și apar la administrarea dozei.

b) Lista tabelară a reacțiilor adverse

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 $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Infecții și infestări</i>	
Rare	Keratita herpetică*§
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Cu frecvență necunoscută	Cefalee*, amețeli*
<i>Tulburări oculare</i>	
Foarte frecvente:	Pigmentare a irisului; hiperemie conjunctivală ușoară sau moderată, iritație oculară (senzație de arsură, prurit, înțepătură și senzație de corp străin); modificări ale genelor și firelor de păr

	facial (creștere în lungime, grosime, pigmentare și număr a genelor)
Frecvente:	Keratite punctiforme , majoritatea asimptomatice; blefarite; dureri oculare, fotofobii, conjunctivite*
Mai puțin frecvente:	Edem palpebral; xeroftalmie; keratite; vedere încețoșată; edem macular, inclusiv edem macular cistoid; uveite*
Rare:	Irită eroziuni și edeme corneene*, eroziuni corneene; ; edem periorbital; distichiasis; chist la nivelul irisului; Reacție localizată la nivelul pleoapelor, închidere a culorii tegumentului palpebral; pseudopemfigoid ocular conjunctival*
Foarte rare	Calcifiere corneană ¹ ; Schimbări periorbitale și ale pleoapelor cu efect de adâncire a excavației pleoapei
<i>Tulburări cardiace:</i>	
Cu frecvență necunoscută	Angină; Palpitații*
Foarte rare:	Angină instabilă
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	
Cu frecvență necunoscută	Astm*, dispnee*
Rare:	Agravarea astmului
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Mai puțin frecvente	Greață , vărsături
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Cu frecvență necunoscută	Erupții cutanate tranzitorii
Rare:	Prurit
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie*, artralgie*
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Cu frecvență necunoscută:	Durere în piept*

* Reacție adversă identificată după punerea pe piață

§ Reacție adversă cu frecvență estimată folosind “Regula de trei”

¹ Cazurile de calcifiere a corneei au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea de fosfați care conțin picături oculare la unii pacienți cu leziuni semnificative la nivelul corneei.

c) Descrierea reacțiilor adverse selectate
Nu este furnizată nicio informație.

d) Copii și adolescenți

În cadrul a două studii clinice de scurtă durată (≤ 12 săptămâni), care au inclus 93 de pacienți (25 de copii și 68 de 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 subgrupuri de copii și adolescenți au fost, de asemenea, similare (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse observate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți sunt: rinofaringita și febra.

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

Agencia 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

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

Dacă Sifitan 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 cuprinsă între 5,5 și 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 recomandată de Sifitan.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: 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 tensiunea intraoculară prin creșterea efluxului umorii apoase. La om, scăderea tensiunii intraoculare debutează după aproximativ 3 până la 4 ore după administrare și efectul maxim este atins după 8 până la 12 ore. Scăderea presiunii intraoculare se menține timp de cel puțin 24 de ore.

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

Studiile pivot au demonstrat că latanoprost 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 adrenalina), inhibitorii anhidrazei carbonice cu administrare orală (acetazolamidă) și cel puțin parțial aditiv, în cazul administrării în asociere cu antagoniștii 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 hiperemie 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 ≤ 18 ani a fost demonstrată într-un studiu clinic dublu-orb cu durata 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 0,005% 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 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 cuprinsă între 0 și 3 ani au provenit numai de la 13 pacienți și nu a fost demonstrată o eficacitate relevantă pentru cei 4 pacienți reprezentând grupa de vârstă cuprinsă între 0 și 1 an în cadrul studiului clinic. Nu sunt disponibile date la copii 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 la grupurile de tratament cu latanoprost și timolol. La subgrupul non-GCP (de exemplu cu glaucom juvenil cu unghi deschis, glaucom afakic) au fost obținute rezultate similare cu cele observate la subgrupul cu GCP.

Efectul asupra PIO a fost observat după prima săptămână de tratament 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- p comparativ cu 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)	29,1 (1,33)

Săptămâna 12 Modificare față de valoarea medie inițială *(ES)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
valoarea- <i>p</i> comparativ cu timolol	0,6957	0,1317		

ES: eroare standard.

*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 forma acidă a 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 nivel 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 cu privire la concentrațiile plasmatice ale formei acide a 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 0,005%, o picătură zilnic, în fiecare ochi, timp de minim 2 săptămâni. Expunerea sistemică la forma acidă a latanoprostului a fost de aproximativ 2 ori mai mare la grupa de vârstă cuprinsă între 3 și <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 scurtă (< 20 de minute), similară la copii, adolescenți și adulți și, la atingerea stării de echilibru, nu s-a produs acumularea de formă acidă a latanoprostului în circulația sistemică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea oculară ca și cea sistemică ale latanoprostului au fost investigate 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 de 1000 de ori. Dozele mari de latanoprost, de aproximativ 100 de ori mai mari decât doza terapeutică per kg, 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 are efecte de sensibilizare.

La nivel ocular, nu au fost depistate efecte toxice cu doze de latanoprost de până la 100 micrograme/ochi și zi administrate la iepuri sau maimuțe (doza terapeutică este de aproximativ 1,5 micrograme/ochi și 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.

În studiile de toxicitate oculară cronică, administrarea latanoprostului în doză de 6 micrograme/ochi și zi a arătat, de asemenea, că induce creșterea incidenței fisurilor palpebrale. Acest efect este reversibil și apare la doze mai mari decât doza terapeutică. 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_{2α}, 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.

Nu s-au demonstrat efecte ale latanoprost asupra fertilității feminine sau masculine în studiile la animale. Nu a fost observată nici embriotoxicitate în studii efectuate la șoareci cu doze administrate intravenos (5, 50 și 250 micrograme/kg și zi) de latanoprost. Totuși, la iepuri, latanoprost a indus efecte embrioretale la doze de 5 micrograme/kg și zi sau mai mari.

Administrarea dozei de 5 micrograme/kg și 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

Clorură de benzalconiu
Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric pentru ajustarea pH
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Studii *in vitro* au arătat că în cazul amestecării latanoprost cu picături oftalmice conținând tiomersal se produce precipitarea. Dacă se utilizează astfel de medicamente, picăturile oftalmice trebuie administrate la un interval de cel puțin 5 minute.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de prima deschidere: 3 ani

După prima deschidere a flaconului: 4 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere a flaconului: a nu se păstra la temperaturi peste 25° C. Orice cantitate de medicament rămasă neutilizată după patru săptămâni de la deschiderea flaconului trebuie aruncată.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon picurător din PEJD prevăzut cu un picurător din PEJD și capac din PEÎD.

Fiecare flacon picurător conține 2,5 ml picături oculare, soluție echivalentul a aproximativ 80 de picături de soluție

Sifitan este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

1 flacon picurător cu 2,5 ml

3 flacoane picurătoare cu 2,5 ml

6 flacoane picurătoare cu 2,5 ml

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NTC S.r.l
Via Luigi Razza 3
20124 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9882/2017/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației - Aprilie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022