

Rezumatul caracteristicilor produsului**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akistan 50 micrograme/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml picături oculare soluție conține latanoprost 50 micrograme (echivalent cu 0,005 g/ 100 ml).
O picătură conține latanoprost aproximativ 1,5 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut: 1ml conține 0,2 mg clorura de benzalconiu (echivalent cu 0,02 g/ 100 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru *adulți (incluzând persoanele vârstnice)*:

Doza terapeutică recomandată este de o picătură oftalmică în ochiul (ochii) afectat (afecțati) o dată pe zi. Efectul optim este obținut dacă Akistan este administrat seara.

Doza de Akistan nu trebuie să depășească o administrare pe zi, deoarece a fost demonstrat că o administrare mai frecventă scade efectul de scădere a tensiunii intraoculare.

Dacă una dintre doze este omisă, tratamentul trebuie să continue cu următoarea doză așa cum este în mod normal recomandat.

Așa cum este valabil pentru orice tip de picături oftalmice, pentru a reduce absorbția sistemică posibilă, este recomandat ca sacul lacrimal să fie comprimat spre cantusul medial (punctul de ocizie) timp de un minut. Aceasta manevră trebuie efectuată imediat după instilarea fiecărei picături.

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

În cazul în care sunt utilizate mai multe decât un medicament oftalmic topic, acestea trebuie administrate la cel puțin cinci minute distanță unul de altul.

Copii și adolescenți :

Akistan poate fi utilizat la copii și adolescenți în aceeași doză ca și la adulți. Nu sunt disponibile date pentru sugarii prematuri (mai puțin de 36 de săptămâni vârstă gestațională). Datele din grupa de vârstă de sub 1 an (4 pacienți) sunt foarte limitate (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare oftalmică.

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

Latanoprost poate schimba, treptat, culoarea ochilor prin creșterea cantității de pigment brun în iris. Înaintea de instituirea tratamentului, pacienții trebuie informați de posibilitatea unei schimbări permanente a culorii ochilor. Tratamentul unilateral poate determina o 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 efectuate cu latanoprost, debutul modificării este observat în mod obișnuit în primele 8 luni de tratament, rar în timpul celui de-al doilea sau celui de al treilea an, și nu a fost observat după cel de al patrulea an de tratament. Rata de progresie a pigmentării irisului scade cu timpul și este stabilă timp de cinci ani. Efectul pigmentării crescute după o perioadă de 5 ani nu a fost evaluat. Într-un studiu deschis privind siguranța efectuat cu latanoprost pe o perioadă de 5 ani, 33% dintre pacienți au dezvoltat o pigmentare a irisului (vezi pct. 4.8). Schimbarea culorii irisului este ușoară în majoritatea cazurilor și deseori inobservabilă clinic. Incidența în rândul pacienților cu irisuri de culoare mixtă variază de la 7% la 85%, irisurile galben-căprui având cea mai mare incidență.

La pacienții cu ochi albaștrii omogen, nu a fost observată nicio schimbare, iar la pacienții cu ochi căprui, verzi sau gri omogen, modificarea a fost observată decât foarte rar.

Modificarea culorii este determinată de conținutul crescut de melanină în melanocitele stromale ale irisului și nu de creșterea numărului de melanocite. În mod tipic, pigmentarea brună din jurul pupilei se răspândește concentric către periferie în ochii afectați, dar irisul întreg sau părți din el pot deveni mai maronii. După întreruperea tratamentului nu a fost observată nicio creștere suplimentară a pigmentului brun de la nivelul irisului. Nu a fost asociată cu vreun simptom sau cu modificări patologice în studiile clinice realizate până în prezent.

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, nu s-a demonstrat ca pigmentarea crescută a irisului să aibă urmări clinice negative, iar administrarea picăturilor oftalmice care conțin latanoprost poate fi continuată chiar dacă apare pigmentarea irisului. Cu toate acestea, pacienții trebuie monitorizați în mod regulat, iar dacă situația clinică impune, tratamentul cu Akistan poate să fie întrerupt.

Există o experiență limitată cu picăturile oftalmice care conțin latanoprost în glaucomul cronic cu unghi închis, glaucomul cu unghi deschis al pacienților cu pseudoafakie și în glaucomul pigmentar. Nu există experiență în ceea ce privește utilizarea picăturilor oftalmice care conțin latanoprost în glaucomul inflamator și neovascular, afecțiuni oculare inflamatorii, sau glaucomul congenital.

Picăturile oftalmice care conțin latanoprost nu au sau un efect minor asupra pupilei, dar nu există experiență în atacurile acute de glaucom cu unghi închis. Prin urmare, este recomandat ca Akistan să fie utilizat cu prudență în aceste afecțiuni până când este obținută o experiență mai mare.

Există date limitate din studii asupra utilizării picăturilor oftalmice care conțin latanoprost în timpul perioadei peri-operatorii din chirurgia cataractei. Akistan trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Latanoprost trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu un istoric de keratită herpetică, și trebuie evitat în cazurile de keratită activă cu herpes simplex și la pacienții cu un istoric de keratită herpetică recurentă asociată în mod specific cu utilizarea analogilor de prostaglandine.

Există raportări de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.8), în principal la pacienții cu afakie, la pacienții pseudoafakici cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului sau a lentilelor camerei anterioare, sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid (cum sunt retinopatia diabetică sau ocluzia venei retiniene). Akistan trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afakie, la pacienții pseudoafakici cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului sau a lentilelor camerei anterioare sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid.

La pacienții cu factori de risc predispozanți pentru irită/uveită, Akistan trebuie utilizat cu prudență .

Există o experiență limitată de la pacienții cu astm, dar câteva cazuri de exacerbare a astmului și/sau dispneei au fost raportate în cadrul experienței după punerea pe piață. Prin urmare, pacienții astmatici trebuie tratați cu prudență deoarece nu există suficientă experiență, vezi de asemenea pct. 4.8.

Decolorarea tegumentelor periorbitare a fost observată, majoritatea raportărilor fiind la pacienți japonezi. Experiența de până acum arată că decolorarea tegumentelor periorbitare nu este permanentă și în câteva cazuri s-a remis în timpul continuării tratamentului cu picăturile oftalmice care conțin latanoprost.

Latanoprost poate schimba treptat genele și părul vellus la nivelul ochiului tratat și în zona înconjurătoare; aceste schimbări includ creșterea lungimii, grosimii, pigmentării, numărului de gene și fire de păr și creșterea într-o direcție greșită a genelor. Schimbările genelor sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

Akistan conține clorură de benzalconiu, care este un conservant frecvent utilizat în medicamentele oftalmice. A fost raportat faptul că clorura de benzalconiu poate determina keratopatii punctate și/sau keratopatie toxică ulcerativă, poate determina iritații oculare și este cunoscut faptul că poate decolora lentilele de contact moi. La pacienții cu xeroftalmie sau în afecțiunile în care cornea este compromisă este necesară o monitorizare atentă în cazul utilizării frecvente și prelungite a Akistan. Lentilele de contact pot absorbi clorura de benzalconiu și acestea trebuie înlăturate înainte de aplicarea Akistan dar pot fi reinserate după 15 minute (vezi punctul 4.2 Doze și mod de administrare)

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 există date disponibile la nou născuții prematuri (vârsta gestațională mai mică de 36 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 referitoare la interacțiunile cu alte medicamente.

După administrarea oftalmică concomitentă a două medicamente care conțin analogi prostaglandinici au fost raportate creșteri paradoxale ale tensiunii intraoculare. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea a două sau mai multe prostaglandine, analogi prostaglandinici sau derivați de prostaglandine.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost realizate doar la adulți.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcină

Nu a fost stabilită siguranța administrării acestui medicament în timpul sarcinii la om. El are efecte farmacologice potențial periculoase cu privire la dezvoltarea sarcinii, produsul de concepție și nou născut. Prin urmare, Akistan nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Alăptare

Latanoprost și metaboliții săi pot trece în laptele matern, și prin urmare Akistan nu trebuie utilizat la femeile care alăptează, sau alăptarea trebuie întreruptă în cazul utilizării.

Fertilitatea

În studiile efectuate la animale nu a fost demonstrat niciun efect al latanoprost asupra fertilității masculine și feminine (a se vedea pct. 5.3).

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

Asemănător altor medicamente oftalmice, instilațiile cu picături oftalmice pot provoca tulburarea tranzitorie a vederii. Pacienții nu trebuie să conducă autovehicule sau să utilizeze mașini, până când aceasta nu se remite.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse se referă la sistemul ocular. Într-un studiu deschis privind siguranța, cu durată de 5 ani, în care s-a administrat latanoprost, 33% dintre pacienți au dezvoltat pigmentarea irisului (vezi pct. 4.4). Alte reacții adverse oculare sunt în general tranzitorii, și apar cu ocazia administrării dozei.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe baza frecvenței de apariție după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/100000$, și $<1/1000$) și foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)	Foarte rare ($<1/10,000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări						keratită herpetică
Tulburări ale sistemului nervos						cefalee, amețeli.

Tulburări oculare	creștere a pigmentării irisului; hiperemie conjunctivală ușoară până la moderată; iritație oculară (senzație de arsură și nisip în ochi, prurit, usturimi și senzație de corp străin); modificări ale genelor și a firelor de păr vellus din jurul ochilor (creșteri ale lungimii, grosimii, pigmentării și numărului acestora) (marea majoritate raportate la populația japoneză).	eroziuni epiteliale punctuate tranzitorii, majoritatea fără simptome; blefarite; durere oculară;	edem al pleoapelor; xeroftalmie keratită; vedere încețoșată; conjunctivită.	Irite/uveite (majoritatea raportărilor la pacienți cu factori predispozanți concomitenți); edem macular; edem cornean simptomatic și eroziuni; edem periorbital; gene cu direcție greșită a creșterii, uneori ducând la iritații oculare; rânduri suplimentare de cili situați la deschiderea glandelor moebius (distichiaza).		chisturi la nivelul irisului; modificările periorbitalului și a pleoapei care duc la aprofundarea sulcusului pleoapelor; pseudopemfigoidul conjunctivei oculare +; fotofobie
Tulburări cardiace			angina		angină instabilă	palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic și dispnee.		
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			erupție cutanată tranzitorie	reacții cutanate localizate la nivelul pleoapelor, înnegrire a tegumentelor palpebrale. Prurit		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv						mialgii; artralгии.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare					durere în piept	

+ raportat ocazional, probabil din cauza conservantului

Copii și adolescenți:

În cadrul a două studii clinice de scurtă durată (≤ 12 săptămâni) care au inclus 93 pacienți 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. Profilurile de siguranță pe termen scurt la diferite subgrupe de vârstă la copii și adolescenți au fost de asemenea similare (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse observate mult mai frecvent la copii și adolescenți față de cele observate la adult au fost: nasofaringită și febră.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta 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
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

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

Dacă Akistan este ingerat accidental următoarele informații pot fi de folos: un flacon conține latanoprost 125 micrograme. O cantitate mai mare de 90% din substanță este metabolizată la primul pasaj hepatic. Injectarea intravenoasă a 3 micrograme/kg latanoprost la subiecți sănătoși nu a indus simptome, dar o doză de 5,5-10 micrograme/kg a determinat greață, durere abdominală, amețeli, fatigabilitate, bufeuri și transpirații.

Latanoprost a fost injectat intravenos la maimuțe în doze de până la 500 micrograme/kg fără a fi observate efecte majore la nivelul aparatului cardiovascular.

Administrarea intravenoasă a latanoprostului la maimuțe a fost asociată cu bronhoconstricție tranzitorie. Cu toate acestea, la pacienții cu forme moderate de astm bronșic, latanoprost nu a indus bronhoconstricție atunci când a fost administrat topic ocular, în doză de șapte ori mai mare decât doza clinică recomandată de Akistan.

Dacă apare supradozaj cu Akistan, tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Substanța activă latanoprost, un analog prostaglandinic de tip $F2\alpha$, este un agonist selectiv al receptorului prostanoid FP, care scade tensiunea intraoculară prin creșterea fluxului de eliminare a umorii apoase. La om, scăderea tensiunii intraoculare începe cu precădere după aproximativ trei patru ore de la administrare, iar efectul maxim este atins după 8 -12 ore. Scăderea tensiunii intraoculare este menținută pentru cel puțin 24 ore.

Studiile realizate la animale și om indică faptul că principalul mecanism de acțiune este de creștere a fluxului de eliminare uveoscleral, cu toate că la om a fost raportată și o oarecare creștere a facilitării fluxului de eliminare (scăderea rezistenței la flux).

Studiile pivot au demonstrat că picăturile oftalmice care conțin latanoprost sunt eficiente în monoterapie. Au fost realizate suplimentar studii clinice care au investigat combinații terapeutice. Acestea includ studii care au arătat că latanoprost este eficient în combinații cu antagoniști beta-adrenergici (timolol). Studiile de scurtă durată (1 sau 2 săptămâni) sugerează că efectul latanoprostului este aditiv în combinație cu agoniștii adrenergici (epinefrină dipivalil), cu inhibitorii orali de anhidrază carbonică (acetazolamidă) și cel puțin parțial aditiv cu agoniștii colinergici (pilocarpină).

Studiile clinice au arătat că latanoprostul nu are un efect semnificativ asupra producției umorii apoase. Nu a fost demonstrat faptul că latanoprost are vreun efect asupra barierei hemato-apoase.

Atunci când a fost studiat la maimuțe și administrat în doze clinice recomandate, latanoprost nu a avut sau a avut un efect neglijabil, asupra circulației sanguine intraoculare. Cu toate acestea, în timpul tratamentului topic poate apărea o hiperemie conjunctivală sau episclerală ușoară până la moderată. Tratamentul cronic cu latanoprost administrat ocular la maimuțe, cărora li s-au efectuat extracții extracapsulare ale cristalinului, nu a afectat vasele de sânge retiniene, așa cum s-a demonstrat la investigațiile angiografice efectuate cu fluoresceină.

Pe parcursul tratamentului de scurtă durată latanoprost nu a indus pierderi de fluoresceină în segmentul posterior al globului ocular la ochii cu pseudofakie la om.

Latanoprost administrat în doze terapeutice nu a demonstrat a avea vreun efect farmacologic semnificativ asupra aparatului cardiovascular sau respirator.

Copii și adolescenți

Eficacitatea latanoprost la copii și adolescenți cu vârsta ≤ 18 ani a fost demonstrată într-un studiu dublu-orb, cu o durată de 12 săptămâni, în care latanoprost a fost comparat cu timolol prin administrarea la 107 pacienți diagnosticați cu hipertensiune intraoculară și glaucom pediatric. Incluziunea în studiu a nou născuților a solicitat o vârstă gestațională de cel puțin 36 săptămâni. Pacienților li s-a administrat tratament, fie cu latanoprost 0,005% o dată pe zi, fie cu timolol 0,5% (sau opțional 0,25% pentru copii cu vârstă de până la 3 ani) de două ori pe zi. Criteriile primare de apreciere a eficacității au fost valoarea medie a reducerii presiunii intraoculare (PIO) în săptămâna 12 a studiului față de valoarea de la intrarea în studiu. Media reducerilor PIO a fost similară în grupurile de studiu cu latanoprost sau timolol. Media reducerii PIO în săptămâna 12 a studiului a fost similară în grupul de studiu cu latanoprost față de grupul de studiu cu timolol, la toate categoriile de vârstă studiate (0- <3 ani, 3- < 12 ani și grupa de vârstă 12-18 ani). Cu toate acestea, în acest studiu realizat la copii, datele de eficacitate obținute la grupa de vârstă 0 - < 3 ani s-au bazat doar pe evaluarea a 13 pacienți pentru latanoprost, și nu a fost demonstrată o eficacitate relevantă la grupa de vârstă 0 - < 1 an deoarece acest grup a fost reprezentat de 4 pacienți. Nu sunt disponibile date pentru nou născuți prematuri (vârstă gestațională mai mică de 36 săptămâni).

Reducerea PIO la subgrupul de subiecți cu glaucom primar congenital/infantil (GCP) a fost similară între grupul de tratament cu latanoprost și grupul de tratament cu timolol. Analizarea subgrupului non- GCP (de exemplu, glaucom juvenil cu unghi deschis, glaucom prin afakie) a arătat rezultate similare privind eficacitatea cu cele obținute la subgrupul PCG

Tabel: Reducerea PIO (mmHg) în săptămâna 12 în grupurile de tratament activ comparativ cu valorile inițiale			
Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Media valorilor inițiale (ES)	27.3 (0.75)	27.8 (0.84)	
Modificările în săptămâna 12 față de mediile valorilor inițiale Media [†] (ES)	-7.18 (0.81)	-5.72 (0.81)	
valoarea <i>p</i> - vs. timolol	0.2056		
	GPC N=28	Non-GPC	GPC Non-GPC

		N=25	N=26	N=28
Media valorilor inițiale (ES)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Modificările în săptămâna 12 față de mediile valorilor inițiale	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
Media [†] (ES)				
	0.6957	0.1317		

ES: eroarea standard.

[†] Estimarea ajustată se bazează pe modelul analizei de covarianță (ANCOVA).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Latanoprost (GM = 432,58) este un promedicament sub formă de ester izopropil, care ca atare este inactiv, dar după hidroliză la forma acidă a latanoprostului, devine biologic activ.

Promedicamentul este bine absorbit prin corneea și întreaga cantitate de medicament care intră în umoarea apoasă este hidrolizată pe parcursul trecerii acesteia prin corneea.

Studiile realizate la om indică faptul că atingerea concentrației maxime în umoarea apoasă are loc după aproximativ 2 ore de la administrarea topică. După administrarea topică la maimuță, latanoprost este distribuit în principal în segmentul anterior ocular, la nivelul conjunctivei și pleoapelor. Doar o cantitate infimă trece în segmentul posterior al globului ocular.

Nu există practic o metabolizare a formei acide a latanoprostului la nivelul ochiului, aceasta având loc în special la nivel hepatic. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 17 minute la om. Studiile efectuate la animale au arătat că principalii metaboliți și anume metaboliții 1,2-dinor și 1,2,3,4-tetranor, nu exercită sau au o slabă activitate biologică, și sunt excretați în principal prin urină.

Copii și adolescenți

Un studiu deschis de farmacocinetică în care au fost studiate concentrațiile plasmatice ale formei acide de latanoprost a fost realizat la 22 adulți și 25 copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă în intervalul de la naștere și < 18 ani) cu hipertensiune oculară și glaucom. Toate grupele de vârstă au fost tratate cu latanoprost 0,005%, o picătură pe zi, în fiecare ochi pentru minim 2 săptămâni. Expunerea sistemică la forma acidă a latanoprost a fost de aproximativ 2 ori mai mare la grupa de vârstă 3 până la < 12 ani și de 6 ori mai mare la grupa de vârstă < 3ani, față de adulți, dar a fost menținută o margine de siguranță largă în ceea ce privește 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 minute), similară pentru pacienții adulți și copii și adolescenți, și nu a determinat acumularea de formă acidă a latanoprostului în circulația sistemică în condițiile stării de echilibru.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea latanoprost la nivel ocular, precum și cea sistemică, au fost investigate la câteva specii de animale. În general, latanoprost a fost bine tolerat cu o margine 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 terapeutică/kg greutate corporală, administrate intravenos la maimuțe neanesteziate, au arătat o creștere a frecvenței respiratorii ca o reflectare a bronhoconstricției de scurtă durată. În studiile efectuate la animale, latanoprost nu a fost incriminat în a avea proprietăți de sensibilizare.

La nivel ocular nu au fost detectate reacții toxice la doze de până la 100 micrograme/ochi/zi, la iepure sau maimuță (doza terapeutică este de aproximativ 1,5 micrograme/ochi/zi). Cu toate acestea, la maimuțe latanoprost a demonstrat că induce pigmentație crescută a irisului. Mecanismul pigmentării crescute a irisului se pare că este legat de stimularea producției de melanină în melanocitele irisului și nu au fost observate modificări de tip proliferativ. Modificarea de culoare a irisului poate fi permanentă. În studiile de toxicitate cronică, efectuate la nivel ocular, administrarea latanoprost în doză de 6 micrograme/ochi/zi a demonstrat de asemenea, că induce o creștere a fisurilor palpebrale.

Acest efect este reversibil și apare la doze mai mari decât nivelul dozelor terapeutice. Efectul nu a fost observat la om.

Latanoprost s-a dovedit a fi negativ la testele pentru mutații inverse la bacterii, testul mutației genetice pentru limfom la șoarece și testul micronucleilor la șoarece. Aberații cromozomiale au fost observate la testele *in vitro* pe limfocite umane. Efecte similare au fost observate și la prostaglandina F_{2α}, o prostaglandină naturală, și indică ca acesta este un efect de clasă.

Studiile suplimentare de mutagenitate *in vitro/in vivo* realizate asupra sintezei neprogramate a ADN, la șobolan, au fost negative, și indică faptul că latanoprost nu are potențial mutagen. Studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și șobolan au fost negative.

În studiile efectuate la animale nu a fost demonstrat faptul că latanoprost are vreun efect asupra fertilității la femele sau masculi. În studiile de embriotoxicitate efectuate la șobolan, nu a fost observată embriotoxicitate latanoprost după administrarea intravenoasă a unor doze (de 5, 50, și 250 micrograme/kg/zi). Cu toate acestea, latanoprost a indus efecte embrioletale la iepure la doze de 5 micrograme/kg/zi și peste.

Doza de 5 micrograme/kg/zi (de aproximativ 100 ori mai mare decât doza terapeutică) provoacă toxicitate embriofetală semnificativă caracterizată prin o creștere a incidenței resorbției târzii a produsului de concepție și avort și prin reducerea greutateii fetale.

Nu a fost detectat potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconiu

Clorură de sodiu

Fosfat monosodic dihidrat (E 339)

Fosfat disodic dodecahidrat

Hidroxid de sodiu și/sau acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Studiile *in vitro* au arătat că precipitarea apare atunci când Akistan este amestecat cu picături oftalmice care conțin tiomersal. În cazul în care sunt utilizate astfel de medicamente, picăturile oftalmice trebuie administrate la interval de cel puțin 5 minute.

6.3 Perioada de valabilitate

Valabilitate: 36 luni

Valabilitate după prima deschidere a flaconului: 28 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschiderea flaconului: a nu se păstra la peste 25°C și a se utiliza în timp de 4 săptămâni.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon picurător (5 ml) din polietilenă cu dop filetat și capac suplimentar protector pentru picurător, din polipropilenă.

Fiecare flacon conține 2.5 ml soluție picături oftalmice corespunzătoare pentru aproximativ 80 picături de soluție.

Mărimea ambalajului: 1 x 2.5 ml, 3 x 2.5 ml, 6 x 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

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Viena
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10497/2018/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2013
Data ultimei reautorizări: Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2018