

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Monopost[®], 50 mikrograma/ml, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru

INN: latanoprost

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora kapi za oči sadrži 50 mikrograma latanoprost.

Jedna kap rastvora sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora kapi za oči sadrži 50 mg makrogol glicerolhidroksistearata 40 (polioksil hidrogenizovano ricinusovo ulje).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru.

Opalescentan rastvor, bleđožute boje.

pH: 6,5 – 7,5

Osmolalnost: 250-310 mosmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje povišenog intraokularnog pritiska kod odraslih pacijenata (uključujući i starije pacijente) sa glaukomom otvorenog ugla i okularnom hipertenzijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle (uključujući i starije pacijente):

Preporučena doza je jedna kap, koja se ukapava u obolelo oko (oči) jednom dnevno. Optimalno dejstvo se postiže primenom leka Monopost uveče.

Doziranje leka Monopost ne sme biti češće od jednom dnevno, jer se pokazalo da se pri češćoj primeni leka njegovo dejstvo na smanjenje intraokularnog pritiska smanjuje.

Ukoliko se jedna doza propusti, lečenje treba nastaviti primenom sledeće doze, kao što je propisano.

Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka o primeni leka Monopost kod pedijatrijske populacije.

Način primene

Okularna upotreba.

Kao i kod primene bilo kojih kapi za oči, u cilju smanjenja moguće sistemske resorpcije leka, preporuka je da se suzna kesica pritisne prstom u nivou medijalnog kantusa (punktalna okluzija), u trajanju od jednog minuta. To bi trebalo učiniti svaki put neposredno nakon ukapavanja kapi.

Kontaktna sočiva treba skinuti pre ukapavanja kapi u oko, a mogu se ponovo staviti najranije 15 minuta nakon primene kapi.

Ukoliko se u terapiji koristi više od jednog oftalmološkog leka za lokalnu primenu, treba ih primenjivati u razmaku od najmanje pet minuta.

Jednodozni kontejner sadrži dovoljno rastvora kapi za oči za lečenje oba oka.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Ovaj lek je sterilan rastvor, koji ne sadrži konzervans. Rastvor iz jednog jednodoznog kontejnera leka treba iskoristiti odmah nakon otvaranja i primeniti ga na obolelo oko (oči). S obzirom na to, da se sterilnost rastvora kapi za oči ne može održati nakon otvaranja jednodoznog kontejnera, morate sav preostali sadržaj odbaciti odmah nakon primene.

Pacijente treba uputiti:

- da izbegavaju kontakt između vrha jednodoznog kontejnera i očiju ili očnih kapaka,
- da primene rastvor kapi za oči neposredno nakon prvog otvaranja jednodoznog kontejnera i da jednodozni kontejner odbace nakon upotrebe.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Latanoprost može postepeno dovesti do promene boje oka, povećavajući količinu smeđeg pigmenta u irisu. Pre započinjanja terapije, pacijente treba obavestiti o mogućnosti trajne promene boje oka. Unilateralna terapija može dovesti do trajne heterohromije.

Ova promena boje oka je uglavnom primećena kod pacijenata sa mešovito obojenim irisom, npr. plavo-smeđa, sivo-smeđa, žuto-smeđa i zeleno-smeđa. U studijama sa latanoprostom, početak promena obično nastaje u toku prvih osam meseci terapije, retko u toku druge ili treće godine, a do sada nisu primećene nakon četvrte godine lečenja. Step en progresije pigmentacije irisa opada sa vremenom i postojan je pet godina. Dejstvo povećanja pigmentacije nakon pet godina nije praćeno. U otvorenoj petogodišnjoj studiji bezbednosti primene latanoprost a, kod 33% pacijenata se razvila pigmentacija irisa (videti odeljak 4.8). U većini slučajeva promena boje irisa je bila blaga i često nije bila klinički primećena. Učestalost ove promene kod pacijenata sa mešovitom bojom irisa kreće se u rasponu od 7-85%, s tim da je najveća učestalost kod pacijenata sa žuto-smeđom bojom irisa. Kod pacijenata sa homogeno plavom bojom očiju nisu primećene ove promene, dok su retko primećene kod onih sa homogeno sivom, zelenom ili smeđom bojom očiju.

Promena boje nastaje zbog povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima irisa, a ne zbog povećanog broja melanocita. Tipično, smeđa pigmentacija oko zenice se koncentrično širi prema periferiji tretiranog oka, dok ceo iris ili njegovi delovi mogu postati braonkasto obojeni. Nakon prekida terapije, nije primećeno dalje povećanje količine smeđeg pigmenta irisa. U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima, ova pojava se nije mogla dovesti u vezu sa bilo kojim simptomom ili patološkim stanjem.

Terapija ovim lekom ne utiče na mladeže, niti na pege na irisu. Akumulacija pigmenta u trabekularnoj mreži ili u drugim delovima prednje komore oka nije uočena u kliničkim ispitivanjima. Na osnovu petogodišnjeg kliničkog iskustva, može se zaključiti da povećana pigmentacija irisa ne dovodi do negativnih kliničkih sekvela i da se sa primenom latanoprost može nastaviti, uprkos pojavi pigmentacije irisa. Međutim, pacijente treba redovno pratiti i u slučaju pogoršanja kliničkog stanja, terapiju latanoprostom treba obustaviti.

Postoje ograničena iskustva sa primenom latanoprost kod pacijenta sa hroničnim glaukomom zatvorenog ugla, pseudofakičnih pacijenta sa glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa pigmentarnim glaukomom. Nema iskustava o primeni latanoprost kod inflamatornog i neovaskularnog glaukoma ili inflamatornih stanja oka ili kod kongenitalnog glaukoma. Latanoprost nema ili ima mali uticaj na zenicu, ali nema dostupnih podataka o njegovoj primeni kod akutnog napada glaukoma zatvorenog ugla. Zbog toga se preporučuje oprez pri primeni latanoprost u ovim oboljenjima, dok se ne stekne više iskustva.

Postoje ograničeni podaci iz studija o primeni latanoprost tokom perioperativnog perioda hirurške intervencije katarakte, zbog čega ga treba sa oprezom koristiti kod takvih pacijenata.

Latanoprost treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa herpetičnim keratitisom u anamnezi, a njegovu primenu treba izbegavati kod pacijenata sa aktivnim keratitisom izazvanim *herpes simplex* virusom, kao i kod pacijenata sa rekurentnim herpetičnim keratitisom posebno povezanim sa primenom analoga prostaglandina.

Prijavljeni edemi makule se javljaju uglavnom kod pacijenata sa afakijom (videti odeljak 4.8), kod pacijenata sa pseudofakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva ili prednjom komorom sočiva ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što su dijabetesna retinopatija i okluzija vene retine). Latanoprost treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa afakijom i pseudofakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva ili prednjom komorom sočiva ili kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

Kod pacijenata sa poznatim predisponirajućim faktorima rizika za razvoj iritisa/uveitisa, latanoprost se mora koristiti sa oprezom.

Postoji ograničeno iskustvo o primeni leka kod pacijenata sa astmom, a u postmarketinškom periodu postoje prijavljeni slučajevi pogoršanja astme i/ili dispneje. Zbog toga pacijenti sa astmom treba da primenjuju lek sa oprezom, dok se ne stekne dovoljno iskustva (videti takođe odeljak 4.8).

Primećena je periorbitalna promena boje kože, ali većina izveštaja se odnosila na pacijente japanskog porekla. Dosadašnja iskustva pokazuju da ova promena nije trajna i u pojedinim slučajevima se povukla tokom dalje primene latanoprost.

Latanoprost može postepeno izazvati promenu trepavica i velus dlaka na tretiranom oku i u okolini tretiranog oka. Ove promene uključuju povećanje dužine, debljine, pigmentacije, broja trepavica i velus dlaka, kao i nepravilan pravac rasta trepavica. Promene na trepavicama su reverzibilne i povlače se nakon prestanka terapije.

Pomoćna supstanca:

Lek Monopost sadrži makrogolglicerol hidroksistearat (polioksil hidrogenizovano ricinusovo ulje), koji može izazvati reakciju na koži. Nema dostupnih podataka o dugoročnoj bezbednosti primene ove pomoćne supstance.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Definitivni podaci o interakcijama sa drugim lekovima nisu dostupni.

Prijavljeni su slučajevi paradoksalnog povećanja intraokularnog pritiska, koji se javlja kod istovremene okularne primene dva analoga prostaglandina. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena dva ili više prostaglandina, analoga prostaglandina ili derivata prostaglandina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene ovog leka u humanoj trudnoći nije utvrđena. Ovaj lek poseduje farmakološko dejstvo koje može da bude potencijalno štetno za tok trudnoće, fetus ili novorođenče. Zbog toga, lek Monopost ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti mogu da se izlučuju u majčino mleko i zbog toga pacijentkinje koje doje ne smeju da primenjuju lek Monopost, odnosno dojenje treba prekinuti tokom terapije lekom.

Plodnost

U studijama sprovedenim na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav uticaj na plodnost mužjaka ili ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kao i kod drugih oftalmoloških preparata, ukapavanje kapi za oči može da prouzrokuje prolazno zamućenje vida. Dok se zamućenje vida ne povuče, pacijenti ne bi smeli da upravljaju vozilima niti da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Većina uočenih neželjenih reakcija se odnosi na okularni sistem. U otvorenoj petogodišnjoj studiji bezbednosti primene latanopropa, kod 33% pacijenata razvila se pigmentacija irisa (videti odeljak 4.4). Druge okularne neželjene reakcije su uglavnom prolazne i javljaju se prilikom primene leka.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)
Infekcije i infestacije				Herpetični keratitis*§	
Poremećaji nervnog sistema			Glavobolja*; vrtoglavica*		

Poremećaji oka	Hiperpigmentacija irisa; blaga do umerena konjunktivalna hiperemija;	Tačkasti keratitis, uglavnom bez simptoma; blefaritis; bol u oku, fotofobija,	Edem očnih kapaka; suvo oko; keratitis*; zamućenje vida; edem makule uključujući	Iritis*; edem rožnjače*; erozije rožnjače; periorbitalni edem;	Periorbitalne promene i promene na očnim kaptima koje dovode do
----------------	--	---	--	--	---

Klasa sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)
	iritacija oka (osećaj žarenja i grebuckanja u oku, svrab, bockanje, osećaj prisustva stranog tela u oku); promena trepavica i velus dlaka oćnog kapka (povećanje dućine, debljine, pigmentacije i broja trepavica)	konjunktivitis*	cistoidni edem makule*; uveitis*	trihijaza*; distihijaza; ciste na irisu*§; lokalizovana reakcija na koći na oćnim kapcima; tamno prebojavanje palpebralne koće oćnih kapaka;	produbljivanja sulkusa oćnog kapka
Kardioloćki poremećaji			Angina pektoris; palpitacije*		Nestabilna angina pektoris
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Astma*; dispneja*	Egzacerbacija astme	
Gastrointestinalni poremećaji			Mućnina*; povraćanje*		
Poremećaji koće i potkoćnog tkiva			Osip	Svrab	
Poremećaji mićićno-koćtanog sistema i vezivnog tkiva			Mijalgija*; artralģija*		
Općti poremećaji i reakcije na mestu primene			Bol u grudima*		

*Nećeljene reakcije prijavljene tokom postmarketinćskog praćenja
 §Ućestalost nećeljene reakcije procenjena koriććenjem “Pravila 3”

c. Opis odabranih nećeljenih reakcija

Nema dostupnih podataka.

d. Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka sa lekom Monopost.

Prijavlјivanje nećeljenih reakcija

Prijavlјivanje sumnji na nećeljene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je vaćno. Time se omogućava

kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Izuzev iritacije oka i hiperemije konjunktive, druge neželjene reakcije nisu opisane kod predoziranja lekom Monopost.

Ukoliko dođe do slučajne ingestije leka Monopost, sledeće informacije mogu biti korisne: jedan jednodozni kontejner sadrži 10 mikrograma latanoprost. Više od 90% leka se metaboliše tokom prvog prolaska kroz jetru. Intravenska infuzija od 3 mikrograma/kg je kod zdravih ispitanika dovela do 200 puta veće prosečne koncentracije u plazmi u odnosu na kliničku dozu, ali nije izazvala nikakve simptome, dok je doza od 5,5-10 mikrograma/kg prouzrokovala mučninu, abdominalni bol, vrtoglavicu, zamor, nalete vrućine i znojenje. U ispitivanju sprovedenom na majmunima, latanoprost je primenjen intravenskom infuzijom u dozama do 500 mikrograma/kg, bez značajnijeg dejstva na kardiovaskularni sistem.

Intravenska primena latanoprost kod majmuna bila je praćena prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, kod pacijenata sa umerenim oblikom bronhijalne astme, nije došlo do razvoja bronhokonstrikcije kada je latanoprost primenjen lokalno u oko u dozi koja je bila sedam puta veća od doze leka Monopost, koja se primenjuje u kliničkoj praksi.

Ukoliko dođe do predoziranja lekom Monopost, terapija treba da bude simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na oko; lekovi u terapiji glaukoma i miotici; analozi prostaglandina

ATC kod: S01EE01

Mehanizam dejstva:

Aktivna supstanca latanoprost, analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, je selektivni agonista prostanoidnog FP receptora, koji dovodi do smanjenja intraokularnog pritiska tako što povećava oticanje očne vodice.

Studije sprovedene na životinjama i ljudima su pokazale da je glavni mehanizam dejstva povećano uveoskleralno oticanje očne vodice, iako je kod ljudi pokazano da dolazi do olakšanog oticanja (smanjenja otpora oticanju) očne vodice.

Farmakodinamsko dejstvo:

Smanjenje intraokularnog pritiska kod ljudi počinje oko 3-4 sata nakon primene, a maksimalno dejstvo se postiže nakon 8-12 sati. Smanjenje pritiska se održava tokom najmanje 24 sata.

Pivotalne kliničke studije su pokazale da je latanoprost efikasan kao monoterapija. Pored toga, sprovedene su

i kliničke studije u kojima je ispitavana kombinovana upotreba leka. Te studije uključuju i one u kojima je pokazano da je latanoprost efikasan u kombinaciji sa beta-adrenergičkim antagonistima (timolol).
Kratkotrajne studije (u trajanju od 1 ili 2 nedelje) ukazuju da se kombinacijom latanoprost sa adrenergičkim agonistima (dipivalil-epinefrin) i oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetazolamid) postiže aditivno dejstvo, a sa holinergičkim agonistima (pilocarpin) barem delimično aditivno dejstvo.

Kliničke studije su pokazale da latanoprost nema značajan uticaj na stvaranje očne vodice. Takođe, nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav uticaj na barijeru između krvi i očne vodice.

Latanoprost nema ili ima zanemarljivo mali uticaj na intraokularnu cirkulaciju kada se primenjuje u terapijskim dozama, što je pokazano u studijama na majmunima. Ipak, tokom lokalne primene moguća je pojava blage do umerene konjunktivalne ili episkleralne hiperemije.

Hronična primena terapije latanoprostom u oko majmuna, koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji sočiva, nije uticala na krvne sudove retine, što je potvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

Latanoprost nije indukovao isticanje fluoresceina u zadnji segment pseudofakičnog ljudskog oka tokom kratkotrajne primene.

Nije utvrđeno da latanoprost primenjen u terapijskim dozama ima značajno farmakološko dejstvo na kardiovaskularni ili respiratorni sistem.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lek Monopost je ispitivan u tromesečnoj, randomizovanoj, za istraživača slepoj studiji, koja je poredila primenu leka Monoposta bez konzervansa sa primenom 0,005% referentnog leka latanoprost sa konzervansom, kod 404 pacijenta sa okularnom hipertenzijom ili sa glaukomom. Primarna varijabla efikasnosti bila je promena intraokularnog pritiska između početne vrednosti i 84. dana.

Smanjenje intraokularnog pritiska primenom leka Monopost, 84. dana, bilo je slično kao u grupi koja je primala 0,005% referentnog leka latanoprost i iznosilo je -8.6 mmHg tj. -36%.

Više zahvaćeno oko (mlTT populacija)		Lek Monopost	Referentni lek
Početna vrednost (D0)	n	189	164
	Srednja vrednost ± SD	24,1 ± 1,8	24,0 ± 1,7
D84	n	185	162
	Srednja vrednost ± SD	15,4 ± 2,3	15,0 ± 2,0
Srednja vrednost	n	185	162
promene (D0 – D84)	Srednja vrednost ± SD	-8,6 ± 2,6	-9,0 ± 2,4
	[95% CI]	[-9,0 ; -8,3]	[-9,4 ; -8,7]
Statistička analiza	E (SE)	0,417 ± 0,215	
	[95%CI]	[-0,006; 0,840]	

U ovom tromesečnom ispitivanju, prijavljena su sledeća neželjena dejstva za lek Monopost i referentni lek latanoprostu, redom: iritacija/peckanje/bockanje, ne nakon ukapavanja (na 84. dan, 6,8% za lek Monopost i 12,9% za referentni lek latanoprostu) i konjunktivalna hiperemija (na 84. dan, 21,4% za lek Monopost i 29,1% za referentni lek latanoprostu). Nisu primećene veće razlike u pojavi sistemskih neželjenih događaja između ove dve grupe pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Latanoprost (relativna molekulska masa 432,58) je pro-lek u formi izopropil estra, koji sam po sebi nije aktivan, ali nakon hidrolize u latanoprost kiselinu, postaje biološki aktivan.

Resorpcija:

Pro-lek se dobro resorbuje kroz rožnjaču i sva količina leka koji pređe u očnu vodicu hidrolizuje se tokom prolaska kroz rožnjaču.

Distribucija:

Studije kod ljudi pokazuju da se maksimalna koncentracija leka u očnoj vodici postiže za oko dva sata nakon okularne primene latanoprost. Nakon okularne primene na majmunima, latanoprost se distribuira primarno u prednji segment oka, konjunktive i očne kapke. Samo male količine leka prelaze u zadnji segment oka.

U tromesečnoj, *cross-over*, randomizovanoj, pilot studiji, kod 30 pacijenata sa očnom hipertenzijom ili glaukomom, merene su vrednosti latanoprost u plazmi i 30 minuta nakon primene leka, skoro svi pacijenti su imali vrednosti ispod granice kvantifikacije (engl. *limit of quantification*, LOQ) (40 pikogram/ml).

Biotransformacija i eliminacija:

Praktično ne dolazi do metabolizama kiseline latanoprost u oku. Glavni metabolizam leka se primarno odvija u jetri. Poluvreme eliminacije leka iz plazme iznosi 17 minuta kod ljudi. Glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4- tetranor metaboliti, u studijama na životinjama, nisu pokazali bilo kakvu ili su ispoljili samo blagu biološku aktivnost i izlučuju se primarno urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost latanoprost, nakon sistemske i okularne primene, ispitivana je na nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se generalno dobro podnosi sa marginom bezbednosti između kliničke okularne doze i doze koja dovodi do sistemske toksičnosti od najmanje 1000 puta. Pokazano je da velike doze latanoprost, približno 100 puta veće od terapijske doze po kilogramu telesne mase, primenjene intravenski majmunima, koji nisu bili pod anestezijom, dovele su do povećanja frekvencije disanja, što je verovatno bilo posledica kratkotrajne bronhokonstrikcije. U studijama sprovedenim na životinjama nije utvrđeno da latanoprost poseduje potencijal da izazove senzibilizaciju.

Kod kunića ili majmuna, nisu uočena toksična dejstva latanoprost na oko kada se primeni u dozama do 100 mikrograma/oko/dan (terapijska doza je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Međutim, na majmunima je pokazano da latanoprost indukuje povećanu pigmentaciju irisa.

Mehanizam koji dovodi do povećane pigmentacije najverovatnije je stimulacija produkcije melanina u melanocitima irisa, bez uočenih proliferativnih promena. Promena boje irisa može biti trajna.

U ispitivanju hronične, okularne toksičnosti, pokazano je da primena latanoprost u dozi od 6 mikrograma/oko/dan indukuje povećanje palpebralne fisure. Ovaj efekat je reverzibilan i javlja se pri dozama većim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi. Ovaj efekat nije bio primećen kod ljudi.

Latanoprost je ispoljio negativan efekat u testovima reverzne mutacije na bakterijama, genske mutacije na ćelijama mišjeg limfoma i u mikronukleusnom testu na miševima. Hromozomske aberacije su uočene *in vitro* u kulturama humanih limfocita. Slični efekti su uočeni i sa prostaglandinom F_{2alfa}, koji se prirodno nalazi u organizmu, što pokazuje da se radi o klasnom efektu prostaglandina.

Dodatne studije mutagenosti na modelu *in vitro/in vivo* nespecifične sinteze DNA (engl. *unscheduled DNA synthesis*) na pacovima, dale su negativne rezultate, što potvrđuje da latanoprost nema mutageni potencijal. Studije kancerogenosti sprovedene na miševima i pacovima, takođe su dale negativne rezultate.

U studijama sprovedenim na životinjama, nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakvo dejstvo na plodnost mužjaka ili ženki. U ispitivanjima embriotoksičnosti na pacovima, nije uočena embriotoksičnost latanoprost primenjenog intravenski u dozama od 5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan. Međutim, latanoprost je imao embriofetalno dejstvo na kunićima pri dozama od 5 mikrograma/kg/dan i većim.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta veća od terapijske doze) prouzrokuje značajnu embriofetalnu toksičnost, koju karakteriše povećana incidenca kasne resorpcije i abortusa kao i smanjenjem telesne mase fetusa.

Nije utvrđen teratogeni potencijal.

Okularna toksičnost

Okularna primena leka Monopost kapi za oči, dva puta dnevno tokom 28 dana na životinjama, nije prouzrokovala bilo kakve lokalna ili sistemska toksična dejstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Makrogolglicerol hidroksistearat 40
Sorbitol
Karbomer 974P
Makrogol 4000
Dinatrijum-edetat
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja vrećice: upotrebiti jednodozne kontejnere u roku od 10 dana.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja jednodoznog kontejnera: lek upotrebiti odmah i odbaciti jednodozni kontejner nakon upotrebe.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati lek na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Monopost, 50 mikrograma/ml, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru, kutija sa 30 jednodoznih kontejnera (3 vrećice x 10 jednodoznih kontejnera):

Unutrašnje pakovanje je jednodozni kontejner od polietilena bez aditiva (LDPE) koji sadrži 0,2 ml rastvora kapi za oči.

Intermedijerno pakovanje je vrećica (kopolimer/polietilen/ aluminijum/papir ili PE/aluminijum/polietilen/PET) u kojoj se nalazi 10 jednodoznih kontejnera.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 vrećice sa po 10 jednodoznih kontejnera (ukupno 30 jednodoznih kontejnera) i Uputstvo za lek.

Monopost, 50 mikrograma/ml, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru, kutija sa 30 jednodoznih kontejnera (6 vrećica x 5 jednodoznih kontejnera):

Unutrašnje pakovanje je jednodozni kontejner od polietilena bez aditiva (LDPE) koji sadrži 0,2 ml rastvora kapi za oči.

Intermedijerno pakovanje je vrećica (kopolimer/polietilen/ aluminijum/papir ili PE/aluminijum/polietilen/PET) u kojoj se nalazi 5 jednodoznih kontejnera. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 vrećica sa po 5 jednodoznih kontejnera (ukupno 30 jednodoznih kontejnera) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

INSPHARMA S DOO
Vladimira Popovića 6
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Monopost, 50 mikrograma/ml, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru, kutija sa 30 jednodoznih kontejnera (3 vrećice x 10 jednodoznih kontejnera):
004543776 2025

Monopost, 50 mikrograma/mL, kapi za oči, rastvor u jednodoznom kontejneru, kutija sa 30 jednodoznih kontejnera (6 vrećica x 5 jednodoznih kontejnera):
004544796 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.05.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 20.08.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2026.