

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost Pfizer 50 microgrammi/ml collirio, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio, soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost.

2,5 ml di collirio, soluzione (il contenuto di un flacone contagocce) contiene 125 microgrammi di latanoprost.

Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipiente: 0,2 mg di benzalconio cloruro per ml di collirio, soluzione, sono inclusi come conservante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione dell'elevata pressione intraoculare in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e ipertensione oculare.

Riduzione dell'elevata pressione intraoculare in pazienti pediatriche con elevata pressione intraoculare e glaucoma pediatrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata negli adulti (inclusi pazienti anziani):

La terapia raccomandata è una goccia di collirio una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando Latanoprost Pfizer alla sera.

Il dosaggio di Latanoprost Pfizer non deve superare la singola somministrazione giornaliera, poichè è stato dimostrato che somministrazioni più frequenti diminuiscono l'effetto di riduzione della pressione intraoculare.

In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare normalmente con la dose successiva.

Come con altri colliri, al fine di ridurre il possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale a livello del canto mediale (occlusione puntale) per un minuto. Ciò deve essere effettuato immediatamente dopo l'instillazione di ogni singola goccia.

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'instillazione del collirio e possono essere riapplicate dopo 15 minuti.

Se si usa più di un farmaco oftalmico ad uso topico, i farmaci devono essere somministrati a distanza di almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

Popolazione pediatrica:

Latanoprost Pfizer collirio può essere usato nei pazienti pediatrici con la stessa posologia degli adulti. Non sono disponibili dati su bambini nati pre-termine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane). I dati relativi al gruppo di pazienti di età < 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al latanoprost o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Latanoprost Pfizer.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Latanoprost Pfizer può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone nell'iride. Prima dell'inizio del trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare eterocromia permanente.

Questo cambiamento di colore dell'occhio è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore misto, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Negli studi con latanoprost, l'insorgenza del cambiamento avviene di solito entro i primi 8 mesi di trattamento, raramente durante il secondo o il terzo anno, e non è stato riscontrato dopo il quarto anno di trattamento.

La percentuale di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce nel tempo ed è stabile per cinque anni. Non sono stati valutati gli effetti dell'aumentata pigmentazione dell'iride oltre i cinque anni. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, la pigmentazione dell'iride è stata riscontrata nel 33% dei pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Nella maggioranza dei casi il cambiamento del colore dell'iride è lieve e spesso non osservabile clinicamente. L'incidenza in pazienti con iridi di colore misto varia dal 7 all'85%, con la più alta incidenza in pazienti con iridi giallo-marrone. Nessun cambiamento è stato riscontrato in pazienti con occhi di colore omogeneo blu, cambiamenti sono stati riscontrati solo raramente in pazienti con occhi di colore omogeneo grigio, verde o marrone.

Il cambiamento di colore è dovuto ad un aumento della melanina contenuta nei melanociti stromali dell'iride e non ad un aumento del numero dei melanociti. Tipicamente, la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può scurirsi tutta l'iride o parte di essa. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrato un ulteriore aumento nella pigmentazione marrone dell'iride. Finora negli studi clinici il cambiamento di colore non è stato associato ad alcun sintomo o ad alterazioni patologiche.

Nevi o areole dell'iride non sono stati influenzati dal trattamento. Gli studi clinici non hanno evidenziato accumulo di pigmento nel trabecolato sclero-corneale o in qualsiasi altra parte della camera anteriore. Sulla base di un'esperienza clinica di 5 anni, l'aumento della

pigmentazione dell'iride non ha mostrato di avere alcuna conseguenza di natura clinica negativa e la somministrazione di Latanoprost Pfizer può essere continuata se si manifesta la pigmentazione dell'iride. I pazienti, comunque, devono essere controllati regolarmente e in caso il quadro clinico lo giustifichi, il trattamento con Latanoprost Pfizer può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata di Latanoprost Pfizer nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza di Latanoprost Pfizer nel glaucoma infiammatorio e neovascolare o in condizioni di infiammazione oculare.

Latanoprost Pfizer non ha alcuno o lievi effetti sulla pupilla, ma non si ha esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Quindi, si raccomanda di usare Latanoprost Pfizer con cautela in queste circostanze, finché non ci sarà più esperienza.

Sono disponibili dati limitati sull'uso di Latanoprost Pfizer durante la fase peri-operatoria della chirurgia di estrazione della cataratta. Latanoprost Pfizer deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Latanoprost Pfizer deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica e deve essere evitato nei casi di cheratite da herpes simplex in fase attiva e nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente associata in modo specifico agli analoghi delle prostaglandine.

Sono stati riportati casi di edema maculare (vedere paragrafo 4.8) soprattutto in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore, o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa retinica). Latanoprost Pfizer deve essere usato con cautela in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore e in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide.

In pazienti con nota predisposizione a fattori di rischio per iriti/uveiti, Latanoprost Pfizer può essere usato con cautela.

C'è una limitata esperienza in pazienti con asma, ma sono stati segnalati alcuni casi di esacerbazione di asma e/o dispnea dopo la commercializzazione. I pazienti asmatici devono quindi essere trattati con cautela fino a quando non ci sarà un'esperienza sufficiente (vedere anche paragrafo 4.8).

E' stata osservata una decolorazione della cute periorbitale, riportata soprattutto in pazienti giapponesi. Ad oggi i dati hanno mostrato che la decolorazione della cute periorbitale non è permanente e in qualche caso è reversibile mentre si continua il trattamento con Latanoprost Pfizer.

Latanoprost può gradualmente modificare le ciglia e la peluria dell'occhio trattato e dell'area circostante; questi cambiamenti includono un aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e dell'infoltimento delle ciglia o della peluria e la crescita di ciglia con orientamento anomalo. I cambiamenti delle ciglia sono reversibili in seguito a sospensione del trattamento.

Latanoprost Pfizer contiene benzalconio cloruro che comunemente viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. E' stato segnalato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare ed è noto che causa decolorazione delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Latanoprost Pfizer frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro, per cui devono essere rimosse prima dell'applicazione di Latanoprost Pfizer, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza ed efficacia nel gruppo di pazienti di età inferiore a 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati su neonati nati pre-termine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Nei bambini di età compresa tra 0 e 3 anni affetti principalmente da GCP (glaucoma congenito primario), la chirurgia (per es. la trabeculotomia/goniotomia) resta il trattamento di prima linea.

Non sono stati ancora condotti studi di sicurezza a lungo termine nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono disponibili dati definitivi sull'interazione farmacologica.

Sono stati riportati casi di innalzamento paradossale della pressione intraoculare in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto l'uso di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale per l'uso in donne in gravidanza. C'è il rischio potenziale di effetti farmacologici in corso di gravidanza, sia per il feto che il neonato. Pertanto Latanoprost Pfizer non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e quindi Latanoprost Pfizer non deve essere usato nelle donne che allattano o l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Negli studi animali non è stato trovato che latanoprost abbia alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Latanoprost Pfizer può influenzare in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di collirio può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non si è risolto.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La maggioranza delle reazioni avverse riguardano il sistema oculare. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Le altre reazioni avverse oculari sono in genere transitorie e si manifestano alla somministrazione della dose.

b. Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

Non nota: cheratite erpetica.

Patologie del sistema nervoso:

Non nota: cefalea, capogiri.

Patologie dell'occhio:

Molto comune: aumentata pigmentazione dell'iride, iperemia congiuntivale di grado da lieve a moderato, irritazione oculare (bruciore, sensazione di sabbia, prurito, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo); alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e dell'infoltimento), (la maggior parte dei casi sono stati segnalati nella popolazione giapponese).

Comune: erosione epiteliale puntata transitoria, principalmente asintomatica; blefarite; dolore oculare, fotofobia.

Non comune: edema palpebrale, secchezza oculare, cheratite, annebbiamento della vista, congiuntivite.

Raro: iriti/uveiti (la maggior parte dei casi segnalati in pazienti con fattori predisponenti concomitanti), edema maculare, erosione ed edema corneale sintomatico, edema periorbitale, alterato orientamento delle ciglia talvolta risultante in irritazione oculare; ulteriore fila di ciglia all'apertura delle ghiandole di Meibomio (distichiasi).

Molto raro: modifiche periorbitali e della palpebra, che determinano un incavamento del solco palpebrale.

Non nota: ciste dell'iride.

Patologie cardiache:

Molto raro: aggravamento dell'angina in pazienti con patologia preesistente.

Non nota: palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Raro: asma, esacerbazione dell'asma e dispnea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: eruzione cutanea.

Raro: reazione cutanea localizzata delle palpebre, inscurimento della cute delle palpebre.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Non nota: mialgia, artralgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto raro: dolore toracico.

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nessuna informazione è disponibile.

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea in associazione all'impiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee.

d. Popolazione pediatrica

In due studi clinici a breve termine (≤ 12 settimane) in cui sono stati arruolati 93 (25 e 68) pazienti pediatrici il profilo di sicurezza era simile a quello osservato negli adulti e non è stato identificato alcun evento avverso nuovo. Anche i profili di sicurezza a breve termine nei diversi sottogruppi pediatrici erano simili (vedere paragrafo 5.1). Gli eventi avversi osservati con maggiore frequenza nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti sono stati: nasofaringite e piressia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale non si conoscono altri effetti indesiderati oculari in caso di sovradosaggio di Latanoprost Pfizer.

Trattamento:

In caso di sovradosaggio di Latanoprost Pfizer, il trattamento deve essere sintomatico.

In caso di ingestione accidentale di Latanoprost Pfizer possono essere utili le seguenti informazioni: un flacone contiene 125 microgrammi di latanoprost. Più del 90% è metabolizzato durante il primo passaggio nel fegato.

L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani ha prodotto concentrazioni plasmatiche medie 200 volte superiori a quelle rilevate durante il trattamento clinico e non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolore addominale, vertigini, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Latanoprost è stato somministrato per via endovenosa nella scimmia a dosaggi fino a 500 microgrammi/kg senza causare effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

Somministrazioni endovenose di latanoprost nelle scimmie sono state correlate a broncocostrizione transitoria. Tuttavia latanoprost, se applicato per via topica nell'occhio ad una dose 7 volte superiore a quella usata in clinica, non induce broncocostrizione in pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica Preparati antiglaucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine. Codice ATC: S01 EE 01

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$ è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo. La diminuzione della pressione intraoculare inizia nell'uomo circa tre/quattro ore dopo la somministrazione e raggiunge il massimo effetto dopo 8-12 ore. La riduzione pressoria è mantenuta per almeno 24 ore.

Studi nell'animale e nell'uomo indicano che il meccanismo d'azione principale consiste in un aumentato deflusso uveosclerale, anche se è stato riportato un aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso) nell'uomo.

Studi pivotal hanno dimostrato l'efficacia di Latanoprost Pfizer somministrato in monoterapia.

Inoltre sono stati effettuati studi clinici per valutare l'uso combinato del farmaco. Essi includono studi che evidenziano l'efficacia di latanoprost in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi a breve termine (1 o 2 settimane) indicano un effetto additivo di latanoprost usato in associazione con agonisti adrenergici (dipivalil epinefrina), inibitori dell'anidraasi carbonica somministrati per via orale (acetazolamide) e, almeno parzialmente additivo, con agonisti colinergici (pilocarpina).

Studi clinici hanno dimostrato che latanoprost non ha un effetto significativo sulla produzione di umore acqueo. Non è stato riscontrato alcun effetto di latanoprost sulla barriera emato/acquosa.

Studi nella scimmia hanno dimostrato che latanoprost, somministrato a dosi cliniche, non ha alcuno o ha trascurabili effetti sulla circolazione sanguigna intraoculare. Può comunque verificarsi lieve o moderata iperemia congiuntivale o episclerale durante il trattamento topico.

Il trattamento cronico con latanoprost nell'occhio della scimmia dopo estrazione extracapsulare del cristallino non ha influenzato il circolo ematico retinico come verificato mediante fluorangiografia.

Latanoprost, durante trattamenti a breve termine, non ha indotto nell'uomo diffusione di fluoresceina nel segmento posteriore in occhi pseudofachici.

Non sono stati riscontrati effetti farmacologici significativi sul sistema cardiovascolare o respiratorio dopo somministrazione di latanoprost a dosi cliniche.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di latanoprost nei pazienti pediatrici di età ≤ 18 anni è stata dimostrata in uno studio clinico di 12 settimane, in doppio cieco di latanoprost confrontato con timololo in 107 pazienti con diagnosi di ipertensione oculare e glaucoma pediatrico. Per i neonati è stata richiesta un'età gestazionale di almeno 36 settimane. I pazienti hanno assunto latanoprost 0,005% una volta al giorno o timololo 0,5% (o 0,25% nel caso di pazienti di età inferiore a 3 anni) due volte al giorno. L'endpoint primario di efficacia era la riduzione media della pressione intraoculare (PIO) rispetto al basale alla dodicesima settimana dello studio. Le riduzioni medie della PIO sono state simili nei due gruppi trattati con latanoprost o timololo. Nei gruppi studiati di tutte le età (da 0 a < 3 anni, da 3 a < 12 anni e da 12 a 18 anni di età) la riduzione media della PIO alla dodicesima settimana nel gruppo trattato con latanoprost è stata simile a quella nel gruppo trattato con timololo. Tuttavia i dati di efficacia nel gruppo di età compresa tra 0 e < 3 anni sono basati solo su 13 pazienti per latanoprost e non è stata mostrata un'efficacia significativa nei 4 pazienti che rappresentavano il gruppo di età compresa tra 0 e < 1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati relativi a neonati pre-termine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Le riduzioni di PIO nel sottogruppo affetto da glaucoma congenito/infantile primario (GCP) sono state simili nel gruppo trattato con latanoprost e nel gruppo trattato con timololo. Nel sottogruppo non-GCP (ad esempio nei casi di glaucoma giovanile ad angolo aperto, glaucoma afachico) sono stati osservati risultati simili a quelli osservati nel sottogruppo GCP.

L'effetto sulla PIO è stato osservato dopo la prima settimana di trattamento (vedere tabella) ed è stato mantenuto per tutte le 12 settimane dello studio, come negli adulti.

Tabella: riduzione della PIO (mmHg) alla 12^a settimana per gruppo di trattamento attivo e per diagnosi al basale				
	Latanoprost N=53		Timololo N=54	
Media al basale (ES)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Variazione alla 12 ^a settimana rispetto alla media al basale [†] (ES)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
Valore di <i>p</i> vs. timololo	0,2056			
	GCP N=28	Non- GCP N=25	GCP N=26	Non- GCP N=28
Media al basale (ES)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Variazione alla 12 ^a settimana rispetto alla media al basale [†] (ES)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
	0,6957	0,1317		

ES: errore standard.

[†] Valori aggiustati stimati sulla base del modello di analisi della covarianza (ANCOVA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost (p.m. 432,58) è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, che dopo idrolisi alla forma acida diventa biologicamente attivo.

Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.

Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica. Dopo instillazione locale nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità di farmaco raggiungono il segmento posteriore.

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo principale si verifica nel fegato. Nell'uomo l'emivita plasmatica è di 17 minuti. Studi nell'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna o solo una debole attività biologica e sono escreti principalmente nell'urina.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio di farmacocinetica in aperto relativo alla concentrazione plasmatica della forma acida di latanoprost su 22 soggetti adulti e 25 pazienti pediatrici (dalla nascita a < 18 anni di età) affetti da ipertensione oculare e glaucoma. I gruppi di tutte le età sono stati trattati con una goccia di latanoprost 0,005% al giorno in ciascun occhio per un minimo di 2 settimane. L'esposizione sistemica alla forma acida di latanoprost è stata approssimativamente 2 volte maggiore nei bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni e 6 volte maggiore nei bambini di età < 3 anni rispetto agli adulti, ma è stato comunque mantenuto un ampio margine di sicurezza per la manifestazione di effetti indesiderati sistemici (vedere paragrafo 4.9). Nei gruppi di tutte le età il tempo medio necessario per

raggiungere il picco di concentrazione plasmatica è stato pari a 5 minuti dopo la dose. L'emivita media di eliminazione plasmatica è stata breve (< 20 minuti), simile nei pazienti pediatrici e adulti, e non ha portato ad un accumulo della forma acida di latanoprost nel circolo sistemico in condizioni di stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità oculare di latanoprost, al pari di quella sistemica, è stata valutata in diverse specie animali. In genere latanoprost è ben tollerato con un margine di sicurezza tra dose clinica oculare e tossicità sistemica di almeno 1000 volte. Alti dosaggi di latanoprost, circa 100 volte la dose clinica/kg di peso corporeo, somministrati nelle scimmie non anestetizzate per via endovenosa, hanno dimostrato un aumento della frequenza respiratoria probabilmente indotta da broncocostrizione di breve durata. In studi nell'animale latanoprost non ha evidenziato proprietà sensibilizzanti.

Non sono stati osservati effetti tossici nell'occhio con dosi fino a 100 microgrammi/occhio/die nei conigli o nelle scimmie (la dose clinica è approssimativamente di 1,5 microgrammi/occhio/die). Nelle scimmie, comunque, latanoprost ha dimostrato di indurre un aumento della pigmentazione dell'iride.

L'iperpigmentazione sembra essere determinata da una stimolazione della produzione di melanina nei melanociti dell'iride; non sono state osservate alterazioni di tipo proliferativo. Il cambiamento del colore dell'iride può essere permanente.

Studi sulla tossicità oculare cronica hanno dimostrato che la somministrazione di 6 microgrammi/occhio/die di latanoprost può indurre un allargamento della rima palpebrale. Questo effetto è reversibile e si verifica dopo somministrazione di dosi superiori alla dose clinica. Tale effetto non è stato riscontrato nell'uomo.

Latanoprost è risultato negativo nei test di mutazione inversa nei batteri, di mutazione genica nel linfoma murino e nel test del micronucleo nel topo. Aberrazioni cromosomiche sono state osservate in vitro su linfociti umani. Effetti simili sono stati osservati con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina di origine naturale; ciò indica che questo è un effetto di classe.

Ulteriori studi di mutagenesi in vitro/in vivo nel ratto, su sintesi di DNA non programmata, hanno dato risultati negativi ed indicano che latanoprost non ha proprietà mutagene. Studi di carcinogenesi nel topo e nel ratto sono risultati negativi.

Studi nell'animale hanno dimostrato che latanoprost non ha effetto sulla fertilità maschile o femminile. In studi di tossicità embrionale nel ratto non sono stati riscontrati effetti tossici nell'embrione con dosi di latanoprost (5, 50 e 250 microgrammi/kg/die) per via endovenosa. Comunque latanoprost induce effetti letali per l'embrione nel coniglio alla dose pari o superiore a 5 microgrammi/kg/ die.

La dose di 5 microgrammi/kg/die (circa 100 volte la dose clinica) ha causato tossicità embrionale e fetale significativa caratterizzata da aumentata incidenza di riassorbimento ritardato, aborto e da peso fetale ridotto.

Non è risultato nessun potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Benzalconio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio fosfato anidro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti tiomersal sono mescolati con Latanoprost Pfizer. Se vengono usati medicinali, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Validità prima dell'apertura: 3 anni per il flacone contagocce con sovratappo con chiusura di sicurezza chiara e tappo a vite interno bianco
2 anni per il flacone contagocce con tappo a vite bianco e anello con chiusura di sicurezza.

Validità dopo apertura del contenitore: 4 settimane (per entrambi i flaconi contagocce).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Tenere il flacone contagocce nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura del flacone contagocce: non conservare a temperatura superiore ai 25 °C e utilizzare entro quattro settimane.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone contagocce (5 ml) di polietilene con tappo a vite e sovratappo in polietilene con chiusura di sicurezza o con tappo a vite e anello con chiusura di sicurezza.

Ogni flacone contagocce contiene 2,5 ml di collirio, soluzione corrispondente a circa 80 gocce di soluzione.

Confezioni: 1, 3 o 6 flaconi contagocce contenenti ciascuno 2,5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. – Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n: 040431013 - 50 microgrammi/ml collirio, soluzione 1 flacone contagocce 2,5 ml

AIC n: 040431025 - 50 microgrammi/ml collirio, soluzione 3 flaconi contagocce 2,5 ml

AIC n: 040431037 - 50 microgrammi/ml collirio, soluzione 6 flaconi contagocce 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/01/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco