

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Droplatan50 microgrammi/ml collirio, soluzione

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti: è presente Benzalconio cloruro 0,2 mg/ml.

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

2. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto ed in pazienti con ipertensione oculare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata per adulti (inclusi pazienti anziani):

La terapia raccomandata consiste in una goccia al giorno nell'occhio(i) da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando Droplatan collirio, alla sera.

Droplatan collirio non deve essere somministrato più di una volta al giorno, in quanto è stato dimostrato che somministrazioni più frequenti diminuiscono l'effetto ipotensivo sulla 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 subito 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, questi devono essere somministrati almeno a cinque minuti di distanza l'uno dall'altro.

Bambini:

Non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia in età pediatrica. Pertanto, l'uso di Droplatan collirio non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Droplatan collirio può alterare gradualmente il colore degli occhi, aumentando la quantità di pigmento marrone dell'iride. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di un cambiamento permanente del colore degli occhi. Il trattamento unilaterale può causare eterocromia permanente.

Questo cambiamento di colore degli occhi è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, per esempio, blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. In studi condotti conlatanoprost, l'insorgenza del cambiamento avviene, solitamente, entro i primi 8 mesi di trattamento, raramente durante il secondo o terzo anno e non è stato accertato dopo il quarto anno di trattamento. Il tasso di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce con il tempo e rimane stabile per cinque anni. Non è stato valutato l'effetto dell'aumentata pigmentazione oltre i cinque anni. In uno studio clinico aperto, della durata di 5 anni, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.8). Il cambiamento di colore dell'iride risulta lieve nella maggior parte dei casi e, spesso, non rilevante clinicamente. L'incidenza in pazienti con iride di colore disomogeneo oscillava da 7 a 85%, risultando più elevata in pazienti con iride di colore giallo-marrone. Nessuna alterazione è stata riscontrata in pazienti con occhi di colore omogeneo blu e solo raramente in pazienti con occhi di colore omogeneo grigio, verde o marrone.

Il cambiamento di colore è dovuto ad un aumento della melanina nei melanociti dello stroma dell'iride e non ad un aumento del numero di melanociti. Di solito la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma tutta l'iride o settori di essa possono diventare di colore marrone. Dopo sospensione del trattamento, non è stato osservato alcun ulteriore incremento della pigmentazione marrone dell'iride. Gli studi clinici fino ad oggi disponibili, hanno dimostrato che il cambiamento di colore non è riferibile ad alcun sintomo o alterazione patologica.

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 dimostrato di avere conseguenze negative dal punto di vista clinico e la somministrazione di Droplatan collirio può essere continuata anche se si manifesta pigmentazione dell'iride. Comunque, i pazienti devono essere monitorati regolarmente ed in caso di peggioramento del quadro clinico, il trattamento con Droplatan collirio può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata sull'uso di latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza sull'uso di latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare, in condizioni di infiammazione oculare o nel glaucoma congenito. Droplatan collirio non ha alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non esiste sufficiente esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si raccomanda pertanto cautela nell'impiego di Droplatan collirio in queste circostanze, finché la casistica non sarà opportunamente ampliata.

Sono disponibili dati limitati circa l'uso di latanoprost durante la fase peri-operatoria nella chirurgia della cataratta. In questi pazienti, Droplatan collirio deve essere usato con cautela.

Casi di edema maculare (vedere paragrafo 4.8) si sono verificati principalmente in pazienti afachici, in pazienti 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 retinopatia diabetica ed occlusione venosa retinica).

Si raccomanda cautela nell'uso di Droplatan collirio 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.

In pazienti con fattori di rischio noti per iriti/uveiti, Droplatan collirio può essere usato con cautela.

Esiste una limitata esperienza relativa a pazienti con asma, ma, sono stati riportati nell'esperienza post-marketing alcuni casi di esacerbazione di asma e/o dispnea. I pazienti asmatici devono quindi essere trattati con cautela in attesa di sufficienti esperienze, (vedere anche paragrafo 4.8).

E' stata osservata un'alterazione di colore della cute periorbitale, riportata nella maggioranza delle segnalazioni in pazienti giapponesi. Ad oggi i dati hanno mostrato che l'alterazione di colore della cute periorbitale non è permanente e in qualche caso è reversibile mentre si continua il trattamento con latanoprost.

Latanoprost può gradualmente modificare le ciglia e la peluria dell'occhio trattato e dell'area circostante; questi cambiamenti includono l'allungamento, l'ispessimento, la pigmentazione e l'infoltimento delle ciglia o della peluria e la crescita di ciglia con orientamento anomalo. I cambiamenti delle ciglia sono reversibili con la sospensione del trattamento.

Droplatan collirio contiene benzalconio cloruro che di solito viene utilizzato come conservante nei medicinali oftalmici. E' stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare ed

una alterazione del colore delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Droplatancollirio frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Poiché le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro, queste devono essere rimosse prima dell'applicazione di Droplatan collirio ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili risultati conclusivi di interazione.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza del farmaco in donne in stato di gravidanza, non è stata accertata. Esiste la possibilità di rischio farmacologico in corso di gravidanza, sia per il feto che per il neonato. Pertanto Droplatan collirio non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Analogamente ad altri medicinali simili, l'instillazione di gocce oculari può causare una visione offuscata transitoria. Fino a quando essa non scompare, i pazienti non devono guidare od utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La maggioranza degli effetti indesiderati riguardano il sistema oculare. In uno studio clinico in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, la pigmentazione dell'iride è stata riscontrata nel 33% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si manifestano alla somministrazione della dose.

Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza come segue: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto rari ($< 1/10.000$). La frequenza degli eventi avversi segnalati nell'esperienza post-marketing non è nota.

<i>Classificazione per organi e sistemi</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Reazioni avverse</i>
<i>Infezioni e Infestazioni</i>	<i>Non note</i>	<i>Keratiteherpetica cheratite erpetica</i>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non noti</i>	<i>Mal di testa, vertigini</i>
<i>Patologie dell'occhio:</i>	<i>Molto comuni:</i> ($\geq 1/10$)	Aumentata pigmentazione dell'iride, iperemia congiuntivale di grado da lieve a moderato, irritazione oculare (bruciore, sensazione di sabbia, prurito, dolore pungente e sensazione di corpo estraneo); alterazioni delle ciglia e della peluria (allungamento, ispessimento, aumentata pigmentazione e infoltimento) (la maggior parte dei casi segnalati nella popolazione giapponese)
	<i>Comuni:</i> ($\geq 1/100$, <1/10)	erosione epiteliale puntata transitoria, nella maggior parte asintomatica; blefarite; dolore oculare.
	<i>Non comuni:</i> ($\geq 1/1000$, <1/100)	Edema palpebrale; secchezza oculare; cheratite, annebbiamento della vista; congiuntivite.
	<i>Rari:</i> ($\geq 1/10.000$, <1/1000)	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 e conseguente irritazione oculare; ulteriore fila di ciglia all'apertura delle ghiandole di Meibomio (distichiasi).
	<i>Non noti</i>	Cisti dell'iride
<i>Patologie cardiache:</i>	<i>Molto rari:</i> ($< 1/10.000$)	Peggioramento dell'angina in pazienti con patologia preesistente.
	<i>Non note</i>	Palpitazioni
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	<i>Rari:</i> ($\geq 1/10.000$, <1/1000)	Asma, esacerbazione dell'asma e dispnea.
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	<i>Non comuni:</i> ($\geq 1/1000$, <1/100)	Rash cutaneo.
	<i>Rari:</i> ($\geq 1/10.000$, <1/1000)	Reazione cutanea localizzata sulle palpebre; comparsa di colorazione scura della cute palpebrale.
<i>Patologie del tessuto muscolo-scheletrico e connettivale</i>	<i>Non note</i>	Mialgia, artralgia.

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	<i>Molto rari:</i> (<i><1/10.000</i>)	Dolore toracico
--	---	-----------------

In alcuni pazienti con danni significativi alla cornea, sono stati riportati molto raramente casi di calcificazione corneale in associazione all'uso di fosfato contenuto nelle gocce oculari.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Ad eccezione di irritazione oculare e iperemia congiuntivale non si conoscono altri effetti indesiderati oculari in caso di sovradosaggio di Droplatan collirio.

In caso di ingestione accidentale di Droplatan collirio 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 non ha indotto sintomi, ma una dose di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolori addominali, capogiri, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Latanoprost è stato somministrato per via endovenosa nella scimmia a dosi fino a 500 microgrammi/kg senza causare effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

La somministrazione endovenosa di latanoprost nella scimmia è stata associata a broncocostrizione transitoria. Tuttavia, latanoprost, se applicato per via topica nell'occhio ad una dose 7 volte superiore alla dose clinica, non induce broncocostrizione in pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

In caso di sovradosaggio di Droplatan collirio il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoriafarmacoterapeutica: Preparati antiglaucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine.

Codice ATC: S01EE01

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina F_{2α}, 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 della pressione si mantiene per almeno 24 ore.

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

Studi pilota hanno dimostrato l'efficacia di latanoprost somministrato in monoterapia. Inoltre sono stati effettuati studi clinici in associazione.

Essi includono studi che hanno evidenziato 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 se usato in associazione con agonisti adrenergici (dipivalil epinefrina), inibitori dell'anidrasi carbonica somministrati per via orale (acetazolamide) e, almeno parzialmente, 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 se non 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 fluoroangiografia.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e viene interamente 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 principale metabolismo avviene 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 debole attività biologica e sono escreti soprattutto nell'urina.

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 e tossicità sistemica di almeno 1000 volte. Alte dosi 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 nel coniglio o nella scimmia (la dose clinica è approssimativamente di 1,5 microgrammi /occhio/die). Nella scimmia, 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 linfomamurino 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 sta ad indicare che tale effetto è classe-correlato.

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 è stata riscontrata tossicità embrionale 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 di 5 microgrammi/kg/die e più.

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 fosfato monobasico monoidrato

Fosfato disodico anidro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato la formazione di un precipitato quando colliri contenenti tiomersale sono mescolati con latanoprost. Se vengono usati questi farmaci, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Validità: 3 anni

Validità dopo apertura del contenitore: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (a 2°C- 8°C).

Tenere il flacone nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone (5 ml) contagocce in polietilene con tappo a vite, chiusura di sicurezza trasparente in polietilene.

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

Confezioni: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA

Viale Amelia, 70

00181 Roma

Italia

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

039874019 - "50 microgrammi/ml COLLIRIO, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE DA 2,5 ML

039874021 – “50 microgrammi/ml COLLIRIO, SOLUZIONE" 3 FLACONI CONTAGOCCE DA 2,5 ML

039874033 - “50 microgrammi/ml COLLIRIO, SOLUZIONE" 6 FLACONI CONTAGOCCE DA 2,5 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06 Agosto 2010

10. DATA REVISIONE DEL TESTO