
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanostill

Latanoprost 50microgrammi/ml **collirio, soluzione**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono 5 mg di latanoprost
Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost
Eccipiente: Benzalconio cloruro 0,2% p/v come conservante.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere, il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Latanostill è indicato per la riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto e in pazienti con ipertensione oculare.

Popolazione pediatrica

Latanostill è indicato nella riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti pediatrici affetti da elevata pressione intraoculare e in pazienti con glaucoma pediatrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata negli adulti (inclusi pazienti anziani): la dose raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando Latanostill alla sera.

La posologia di Latanostill non deve essere superiore ad una singola somministrazione giornaliera, poichè 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 (dove si chiudono le palpebre) 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 (si veda anche paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica

Latanostill può essere usato nei pazienti pediatrici con la stessa posologia consigliata per gli adulti. Non sono disponibili dati su bambini nati pretermine (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).

I pazienti devono essere istruiti adeguatamente al fine di ridurre il contatto della punta del contagocce con l'occhio o aree circostanti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso uno qualsiasi dei componenti di Latanostill.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone dell'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 progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce nel tempo ed è stabile dopo 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 varia dal 7 all'85% in pazienti con iridi di colore misto, 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 dello stroma 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.

Dati su studi clinici hanno dimostrato che il cambiamento di colore non è riferibile 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 o in qualsiasi altra parte della camera anteriore. L'aumento della pigmentazione dell'iride non ha mostrato determinare alcuna conseguenza di natura clinica negativa e la somministrazione di latanoprost può essere continuata se si manifesta la suddetta pigmentazione dell'iride. I pazienti, comunque, devono essere controllati regolarmente e in caso il quadro clinico lo giustifichi, il trattamento con Latanostill può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata nell'uso di colliri contenenti latanoprost in caso di glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario.

Non c'è esperienza nell'uso di Latanostill nel glaucoma infiammatorio e neovascolare, in condizioni di infiammazione oculare o nel glaucoma congenito.

Il latanoprost 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 deve usare cautela nell'impiego di Latanostill in queste circostanze, finché non sarà osservata più esperienza.

Sono disponibili dati limitati circa l'uso di colliri contenenti latanoprost durante la fase peri-operatoria della chirurgia di

estrazione della cataratta. Latanostill deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Latanostill 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.

Durante la terapia con colliri contenenti latanoprost possono essere 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, e in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa retinica centrale).

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

C'è una limitata esperienza relativamente alla somministrazione di latanoprost 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 prudenza in attesa di sufficienti esperienze (vedere anche paragrafo 4.8).

È stata osservata una discolorazione della cute periorbitale, riportata soprattutto in pazienti giapponesi. Ad oggi i dati hanno mostrato che la discolorazione della cute periorbitale non è permanente e in qualche caso è reversibile mentre si continua il trattamento con collirio a base di latanoprost.

Latanostill può gradualmente modificare le ciglia e la peluria dell'occhio trattato e dell'area circostante; questi cambiamenti includono un aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'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.

Latanostill contiene benzalconio cloruro che comunemente viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato segnalato 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 Latanostill 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 Latanostill, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

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 pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Nei bambini di età compresa tra 0 e 3 anni che sono 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.

Tenere Latanostill lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili risultati conclusivi per valutare l'interazione con altri medicinali.

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

La sicurezza di Latanostill 50 microgrammi/ml collirio, soluzione non è stata stabilita in gravidanza. Esiste un potenziale rischio farmacologico in corso di gravidanza, sia per il feto che il neonato. Pertanto Latanostill non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento:

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

Fertilità:

Negli studi sugli animali non è stato trovato che il 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

Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di collirio può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista.

4.8 Effetti indesiderati

La maggioranza degli effetti indesiderati riguardano il sistema oculare. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato la pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Le altre reazioni avverse oculari sono in genere transitorie e correlate con la dose somministrata.

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).

	Molto comuni : : ($\geq 1/10$)	Comuni : : ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Non comuni: ($\geq 1/1000$, < $1/100$)	Rare: ($\geq 1/10.000$, < $1/1000$)	Molto rare: ($< 1/10.000$)	Non nota:
Patologie dell'occhio:	<ul style="list-style-type: none">• aumento pigmentazione dell'iride• iperemia congi	<ul style="list-style-type: none">• erosione epiteliale punta transitoria (nella maggior	<ul style="list-style-type: none">• edema palpebrale• secchezza oculare• cheratite• annebbiamento della	<ul style="list-style-type: none">• iriti/uveiti (principalmente in pazienti con fattori predisponenti concomitanti)• edema	<ul style="list-style-type: none">• Modifiche periorbitali e della palpebra che determinano un incavamento del solco	<ul style="list-style-type: none">• Cistite dell'iride

	<p>untiva le di grado da lieve a mode rato</p> <ul style="list-style-type: none"> • irritazione oculare (bruciore, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo) • alterazioni delle ciglia (allungamento, ispessimento, aumento della pigmentazione e dell'infoltimento) 	<p>or parte asintomatica),</p> <ul style="list-style-type: none"> • blefarite • dolore oculare • fotofobia 	<p>vista</p> <ul style="list-style-type: none"> • congiuntivite 	<p>maculare</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema sintomatico ed erosione corneale • edema periorbitale • iscurimento della pelle della palpebra • reazione cutanea delle palpebre • alterato orientamento delle ciglia con conseguente irritazione • ulteriore fila di ciglia all'apertura delle ghiandole di Meibomio (distichiasi) 	<p>palpebrale.</p>	
--	---	---	--	--	--------------------	--

	ento) (la maggi or parte nei casi segnal ati nella popol azione giapp onese)					
Patologie cardiache:					<ul style="list-style-type: none"> • aggravamento dell'angina in pazienti con patologia preesistente 	<ul style="list-style-type: none"> • palpitazioni
Patologie respiratorie:				<ul style="list-style-type: none"> • asma (o sua esacerbazione) • dispnea 		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:			Rash	<ul style="list-style-type: none"> • reazione cutanea localizzata sulle palpebre, inscurimento della cute palpebrale 		
Patologie sistemiche e condizioni					<ul style="list-style-type: none"> • Dolore toracico 	

relative alla sede di somministrazione						
---	--	--	--	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazioni spontanee nella fase di post-marketing:

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, capogiri.

Patologie cardiache

Palpitazioni.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia, artralgia.

Infezioni e infestazioni:

Cheratite erpetica.

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.

Popolazione pediatrica

In due studi clinici a breve termine (≤ 12 settimane) che hanno coinvolto 93 (25 e 68) pazienti pediatrici, il profilo di sicurezza è stato simile a quello negli adulti e non è stato identificato alcun evento avverso nuovo. I profili di sicurezza a breve termine in diversi sottogruppi pediatrici sono stati pure simili (vedere paragrafo 5.1). Gli eventi avversi osservati con maggiore frequenza nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti sono stati: nasofaringite e ipertensione.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale non si conoscono altri effetti indesiderati oculari in caso di sovradosaggio da farmaci contenenti latanoprost Latanostill. In caso di ingestione accidentale di Latanostill, 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 un dosaggio di 5,5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ha causato nausea, dolori addominali, vertigini, affaticamento,

vampate di calore e sudorazione. Latanoprost è stato somministrato per via endovenosa nella scimmia a dosaggi fino a 500 µg/kg senza causare effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

La somministrazione endovenosa di latanoprost nella scimmia è stata correlata 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.

In caso di sovradosaggio di Latanostill, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: 15.4.4. *Analogo delle prostaglandine.*

Codice ATC: S 01E E01.

Meccanismo d'azione:

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina F_{2α}, che è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP

Effetti farmacodinamici:

Latanoprost riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo. La diminuzione della pressione intraoculare inizia nell'uomo circa 3-4 ore dopo la somministrazione e raggiunge il massimo effetto dopo 8-12 ore. I valori raggiunti si mantengono 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 nell'uomo un aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso).

Efficacia e sicurezza clinica:

Studi pivotal hanno dimostrato l'efficacia di farmaci contenenti latanoprost somministrato in monoterapia.

Inoltre sono stati effettuati studi clinici in associazione. 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 se usato in associazione con agonisti adrenergici (dipivalil epinefrina), inibitori dell'anidasi 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 del 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 fluoroangiograficamente.

Il 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.

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) dal 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 (0 < 3 anni, 3 < 12 anni e da 12 a 18 anni di età) la riduzione media della PIO alla dodicesima settimana è stata simile nei due gruppi trattati rispettivamente con latanoprost o con timololo. Tuttavia i dati di efficacia relativi al gruppo di bambini di età compresa tra 0 < 3 anni si riferiscono solo a 13 pazienti per latanoprost e non è stata mostrata una efficacia significativa nei 4 pazienti che rappresentavano il gruppo di età compresa tra 0 < 1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati relativi a neonati pretermine (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 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)
valore di <i>p</i> vs. timololo	0.6957	0.1317		

ES: errore standard.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il 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.

Assorbimento

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.

Distribuzione

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.

Biotrasformazione

La forma attiva di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio, ma principalmente nel fegato.

Eliminazione

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.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in aperto relativo alla concentrazione plasmatica dell'acido di latanoprost su 22 soggetti adulti e 25 pazienti pediatrici (di età compresa tra 0 e <18 anni) affetti da ipertensione oculare e glaucoma. Ai gruppi di tutte le età è stata somministrata una goccia di latanoprost 0,005% al giorno in ciascun occhio per un minimo di 2 settimane.

L'esposizione sistemica all'acido di latanoprost è stata approssimativamente 2 volte maggiore nei bambini di età compresa tra 3<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 eventi avversi sistemici (vedere paragrafo 4.9). Nei gruppi di tutte le età il tempo medio necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica dopo la dose è stato pari a 5 minuti. L'emivita media di eliminazione plasmatica è stata breve (< 20 minuti), simile nei pazienti pediatrici e adulti, e non ha portato ad un accumulo di acido di latanoprost nel circolo sistemico in condizioni di stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità oculare del 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 indotto 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, il latanoprost ha dimostrato di indurre un aumento della pigmentazione dell'iride.

L'iperpigmentazione sembra essere determinata da una aumentata produzione di melanina nei melanociti dell'iride; non

sono state osservate alterazioni di tipo proliferativo. Il cambiamento del colore dell'iride può essere permanente.

Ricerche 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.

Il 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 $F_{2\alpha}$, una prostaglandina di origine naturale; ciò sta ad indicare che tali effetti sono classe correlati

Ulteriori studi di mutagenesi in vitro/in vivo nel ratto, su sintesi di DNA 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 il 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 il 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 ccipienti

Cloruro di sodio
Benzalconio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Disodio fosfato dodecaidrato
Sodio idrossido
e/o
Acido fosforico
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti tiomersal sono mescolati con colliri contenenti latanoprost.

Se vengono usati questi farmaci, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Come confezionato per la vendita: 3 anni

Dopo prima apertura: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il integro nel frigorifero a +2-+ 8°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene, contagocce e tappo in polipropilene con sigillo in polietilene.

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

Confezioni: 1 x 2,5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere **6.3 Periodo di validità**

Come confezionato per la vendita: 36 mesi

Dopo prima apertura: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone integro nel frigorifero a +2-+ 8°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone con contagocce in polietilene e tappo in polipropilene con sigillo in polietilene.

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

Confezioni: 1 x 2,5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruschettini s.r.l.
Via Isonzo 6
16147 Genova
Italy

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

AIC n. 042281016 - 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 1 flacone in PE da 2,5 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO