

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LATANOPROST DOC 50 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione collirio contiene 50 microgrammi di latanoprost.
Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti con effetti noti: Benzalconio cloruro 0,02% 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 della pressione intraoculare elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e in pazienti con ipertensione oculare.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata negli adulti (inclusi pazienti anziani)

La terapia raccomandata è una goccia di LATANOPROST DOC una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare.

L'effetto ottimale si ottiene somministrando LATANOPROST DOC alla sera.

È opportuno non instillare LATANOPROST DOC 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, i farmaci devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

Bambini e adolescenti:

Non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia in età pediatrica. Pertanto l'uso di LATANOPROST DOC nei bambini e negli adolescenti (età inferiore a 18 anni) non è raccomandato.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità accertata verso il principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

LATANOPROST DOC 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 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 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 riscontrata 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 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 determinare alcuna conseguenza di natura clinica negativa e la somministrazione di LATANOPROST DOC 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 DOC può essere interrotto.

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

LATANOPROST DOC 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 LATANOPROST DOC in queste circostanze, finché non sarà osservata più esperienza. Sono disponibili dati limitati circa l'uso di LATANOPROST DOC durante la fase peri-operatoria della chirurgia di estrazione della cataratta. LATANOPROST DOC deve essere usato con cautela in questi pazienti.

LATANOPROST DOC 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 DOC 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 DOC 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 prudenza in attesa di sufficienti esperienze (vedere anche paragrafo 4.8).

È stata osservata una discolorazione della cute periorbitale, riportata nella maggioranza delle segnalazioni 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 LATANOPROST DOC.

Latanoprost 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.

LATANOPROST DOC 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 LATANOPROST DOC 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 DOC, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono disponibili risultati conclusivi per valutare l'interazione del farmaco.

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.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale in gravidanza. Esiste la possibilità di rischio farmacologico in corso di gravidanza, sia per il feto che il neonato. Pertanto LATANOPROST DOC non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e quindi LATANOPROST DOC non deve essere usato nelle donne che allattano con latte materno 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 e 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 degli eventi avversi 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). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si manifestano alla somministrazione della dose.

b. Lista tabulata degli eventi avversi

Gli eventi avversi sono classificati 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 nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'infoltimento), (la maggior parte dei casi segnalati in Giappone).
- Comune: erosione epiteliale punctata transitoria, nella maggior parte 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: angina instabile.
- Non nota: palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Raro: asma, esacerbazione dell'asma, dispnea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Non comune: eruzione cutanea.
- Raro: reazione cutanea localizzata delle palpebre, inscurimento della cute palpebrale.

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 degli eventi avversi selezionati

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.

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 di LATANOPROST DOC.

In caso di ingestione accidentale di LATANOPROST DOC 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 microgrammi/kg ha causato nausea, dolori addominali, capogiri, 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 nella scimmia 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.

In caso di sovradosaggio di LATANOPROST DOC, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: 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. 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).

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

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 additivi, 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 fluoroangiograficamente.

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 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 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 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 mcg/occhio/die nel coniglio o nella scimmia (la dose clinica è approssimativamente di 1,5 mcg/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.

Ricerche sulla tossicità oculare cronica hanno dimostrato che la somministrazione di 6 mcg/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 sta ad indicare che tali effetti sono classe correlati.

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 mcg/kg/die) per via endovenosa. Comunque latanoprost induce effetti letali per l'embrione nel coniglio alla dose di 5 mcg/kg/die e più.

La dose di 5 mcg/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

Benzalconio cloruro, Sodio cloruro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Disodio idrogeno 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.

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

6.3. Periodo di validità

Validità prima della prima apertura: 2 anni.

Validità dopo apertura del flacone: 28 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C), nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura del flacone deve essere conservato a temperatura non superiore a 25°C e il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

Riportare la data di prima apertura nell'apposito spazio previsto sulla scatola.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene. Confezioni da 1 o 2 flaconi da 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

DOC Generici Srl, via Turati n. 40, 20121 Milano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LATANOPROST DOC 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 1 flacone da 2,5 ml – AIC 039117015

LATANOPROST DOC 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 2 flaconi da 2,5 ml – AIC 039117027

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24/09/2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO