

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IOPIZE 50 mcg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio contiene 50 mcg di latanoprost.

Un flacone da 2,5 ml di collirio contiene 125 mcg di latanoprost.

Eccipienti: 0,2 mg di benzalconio cloruro per 1 ml di collirio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti pediatrici con elevata pressione intraoculare e in pazienti con glaucoma pediatrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia: uso oftalmico

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 IOPIZE la sera.

La dose di IOPIZE non deve eccedere più di una somministrazione 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 gli 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 topico oftalmico, i farmaci devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

Popolazione pediatrica:

IOPIZE collirio 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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

IOPIZE 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 disomogeneo, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Negli studi con latanoprost, l'insorgenza del cambiamento di solito avviene entro i primi otto mesi di trattamento, raramente durante il secondo o il terzo anno, e non è stato riscontrato dopo il quarto anno di trattamento. Il tasso di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce con il tempo ed è stabile per cinque anni. Non è stato valutato l'effetto dell'aumentata pigmentazione oltre i cinque anni. In uno studio aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato la pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.8). Il cambiamento nel colore dell'iride è lieve nella maggior parte dei casi e spesso non è osservato clinicamente. L'incidenza nei pazienti con iridi di colore disomogeneo varia dal 7% all'85%, con una maggiore incidenza di iridi giallo-marrone. In pazienti con occhi di colore omogeneo blu non è stato osservato nessun cambiamento, ed in pazienti con occhi di colore omogeneo grigio, verde o marrone il cambiamento è stato visto solo raramente.

Il cambiamento di colore è dovuto ad un aumento della melanina nei melanociti dello stroma dell'iride e non ad un aumento del numero dei melanociti. Di solito, la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può interessare tutta l'iride o parti di essa. Dopo la sospensione del trattamento non è stata osservata un'ulteriore pigmentazione dell'iride marrone. Gli studi clinici ad oggi disponibili hanno dimostrato che il cambiamento di colore non è riferibile ad alcun sintomo o 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 può essere continuata se si manifesta la pigmentazione dell'iride. I pazienti comunque devono essere controllati regolarmente e in caso di peggioramento del quadro clinico, il trattamento con latanoprost può essere interrotto.

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

Il latanoprost non ha alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non si ha esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Pertanto, si deve usare cautela nell'impiego di latanoprost in queste circostanze, finché si avrà una maggiore esperienza.

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

IOPIZE 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 lente della capsula posteriore o con lenti in camera anteriore e in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come retinopatia diabetica e occlusione della vena retinica).

Il latanoprost 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 fattori di rischio noti per iriti/uveiti, il latanoprost può essere usato con cautela.

Esiste un'esperienza limitata in pazienti con asma, ma sono stati riscontrati casi di esacerbazione dell'asma e/o di dispnea. I pazienti asmatici quindi devono essere trattati con cautela in attesa di esperienze sufficienti, vedere anche paragrafo 4.8.

E' 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.

Il latanoprost può cambiare gradualmente le ciglia e la peluria nell'occhio trattato e nell'area circostante; questi cambiamenti includono un aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione, del numero delle ciglia o della peluria e un alterato orientamento delle ciglia. I cambiamenti nelle ciglia sono reversibili previa interruzione del trattamento.

IOPIZE contiene benzalconio cloruro, il quale è comunemente utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riferito che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare ed è noto che scolorisce le lenti a contatto morbide. Con l'uso frequente o prolungato di IOPIZE in pazienti con secchezza oculare, o in condizioni in cui la cornea è compromessa, è necessario un attento monitoraggio.

Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro e devono quindi essere rimosse prima di applicare IOPIZE, ma possono essere reinserite 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 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.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Sono stati riportati aumenti paradossali nella pressione intraoculare in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi prostaglandinici. Pertanto, l'uso di due o più prostaglandine, analoghi prostaglandinici o derivati prostaglandinici non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità:

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

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 per il neonato. Pertanto, IOPIZE non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento:

Il latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e quindi IOPIZE non deve essere usato nelle donne che allattano o l'allattamento deve essere sospeso.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

IOPIZE ha una poca o moderata influenza sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.

Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di colliri può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista. Fino a quando questo non si è risolto, il paziente non deve guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggioranza degli effetti indesiderati riguardano il sistema oculare. In uno studio aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Altri effetti indesiderati del sistema oculare sono generalmente transitori ed avvengono durante la somministrazione.

Lista tabulata delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in funzione della frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie dell'occhio	Aumentata pigmentazione dell'iride Iperemia congiuntivale da lieve a moderata, irritazione oculare (bruciore, sensazione di sabbia, prurito, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo) Cambiamenti nelle ciglia e nella peluria (maggiore lunghezza, spessore, pigmentazione e numero) (nella grande maggioranza dei casi, nella popolazione giapponese)	Erosione epiteliale puntata transitoria, nella maggior parte dei casi asintomatica Blefariti Dolore oculare Fotofobia	Edema palpebrale Secchezza oculare Cheratite Visione offuscata Congiuntivite	Iriti/uveiti (nella maggior parte dei casi in pazienti con concomitanti fattori predisponenti) Edema maculare Erosioni ed edema corneale sintomatico Edema periorbitale Alterato orientamento delle ciglia con conseguente irritazione oculare in alcuni casi Ulteriore fila di ciglia all'apertura delle ghiandole di Meibomio (distichiasi)	Modifiche periorbitali e della palpebra, che determinano un incavamento del solco palpebrale	Cisti dell'iride Cheratite erpetica

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non noto
Patologie del Sistema Nervoso						Mal di testa Vertigini
Patologie cardiache					Angina instabile	Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Asma Esacerbazione dell'asma Dispnea.		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash cutaneo	Reazione cutanea localizzata sulle palpebre Incurimento della cute palpebrale		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Mialgia Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					Dolore toracico	

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 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.

Se IOPIZE viene accidentalmente ingerito, possono essere utili le seguenti informazioni: un flacone contiene 125 mcg di latanoprost. Più del 90% è metabolizzato durante il primo passaggio nel fegato. L'infusione endovenosa di 3 mcg/kg di latanoprost in volontari sani non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5 – 10 mcg/kg ha causato nausea, dolori addominali, vertigini, affaticamento, vampate di calore e sudorazione.

Nelle scimmie, l'infusione endovenosa di latanoprost a dosaggi fino a 500 mcg/kg non ha causato effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

La somministrazione intravenosa di latanoprost nelle scimmie è stata correlata a broncocostrizione transitoria. Tuttavia, in pazienti affetti da asma bronchiale moderata, latanoprost non induce bronco costrizione se applicato per via topica nell'occhio ad una dose sette volte superiore a quella usata in clinica.

Trattamento:

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni antiglaucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine, codice ATC: S01EE01

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 otto/dodici 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 uveosclerale, 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'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 nelle scimmie hanno dimostrato che latanoprost, somministrato a dosi cliniche, non ha alcuno se non trascurabile effetto 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 in doppio cieco di 12 settimane, 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 (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 2 - 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 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 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

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 nell'umore acqueo.

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 sostanza attiva raggiungono il segmento posteriore.

La forma acida di latanoprost non viene 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, l'1,2-dinor e l'1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna o solo debole attività biologica e sono escreti principalmente 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 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 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 di latanoprost, al pari di quella sistemica, è stata studiata 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. 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. Negli studi sull'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.

Il meccanismo della iperpigmentazione sembra essere determinato dalla stimolazione della produzione di melanina nei melanociti dell'iride, senza 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/kg 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 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_{2α}, una prostaglandina di origine naturale, e ciò indica 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 il 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 mcg/kg/die) per via endovenosa. Comunque il 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 (approssimativamente 100 volte la dose clinica) ha causato tossicità embrionale e fetale significativa caratterizzata da un'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 fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Validità: 36 mesi
Validità dopo l'apertura del contenitore: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Dopo la prima apertura del flacone: conservare a temperatura inferiore ai 25°C e utilizzare entro 4 settimane.

Conservare il flacone nell'astuccio esterno per tenerlo a riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone LDPE con contagocce, tappo a vite in HDPE e tappo di protezione in LDPE sigillato.

Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio, soluzione che corrispondono approssimativamente a 80 gocce di soluzione.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.I.F.I. S.p.A. –Via Ercole Patti, 36 – 95025 Aci S. Antonio (CT)

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

039276011: 1 flacone LDPE da 2,5 ml

039276023: 3 flaconi LDPE da 2,5 ml

039276035: 6 flaconi LDPE da 2,5 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 29 Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco