

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONOPROST 50 microgrammi/ml collirio soluzione in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost.

Una goccia contiene approssimativamente 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di collirio soluzione contiene 50 mg di macroglicolico idrossistearato 40 (olio di ricino poliossi idrogenato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose.

La soluzione è leggermente gialla e opalescente.

pH: 6.5 – 7.5

osmolarità: 250 – 310 mosmol/Kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio raccomandato per gli adulti (inclusi gli anziani):

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio(i) affetto(i). Si ottiene un effetto ottimale se MONOPROST è somministrato alla sera.

Il dosaggio di MONOPROST non deve essere superiore a una volta al giorno poiché è stato dimostrato che la somministrazione più frequente riduce l'effetto ipotensivo sulla pressione intraoculare.

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

Popolazione pediatrica :

Non vi sono dati disponibili sulla formulazione con MONOPROST.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Come per ogni collirio, al fine di limitarne l'assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale a livello del canto mediale (occlusione puntale) per un minuto. Questo deve essere effettuato immediatamente dopo l'instillazione di ogni 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 medicinale oftalmico ad uso topico, i farmaci devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

Un monodose contiene una quantità di collirio soluzione sufficiente a trattare entrambi gli occhi.

Solo per uso singolo.

Questo medicinale è una soluzione sterile che non contiene conservanti. La soluzione di ogni monodose deve essere usata e somministrata nell'occhio(i) affetto(i) immediatamente dopo l'apertura. Poiché la sterilità non

può essere mantenuta dopo l'apertura del contenitore monodose, ogni residuo di contenuto deve essere eliminato immediatamente dopo la somministrazione.

I pazienti devono essere istruiti a:

- evitare il contatto tra la punta del contenitore contagocce e l'occhio o le palpebre,
- usare il collirio soluzione subito dopo la prima apertura del contenitore monodose ed eliminare il monodose dopo l'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a qualcuno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Latanoprost può gradualmente cambiare il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmenti marroni nell'iride. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti dovrebbero essere informati della possibilità di una variazione permanente del colore degli occhi. Il trattamento unilaterale può risultare in una eterocromia permanente.

Questo cambiamento nel colore dell'occhio è stato osservato principalmente in pazienti aventi iride a colorazione mista es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. In studi con latanoprost, la comparsa della variazione avviene solitamente entro i primi otto mesi di trattamento, raramente durante il secondo e terzo anno, e non è stato riscontrato dopo il quarto anno di trattamento. Il grado di progressione di pigmentazione dell'iride diminuisce con il tempo ed è stabile per cinque anni. L'effetto di aumentata pigmentazione non è stato valutato oltre i cinque anni. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere sezione 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 maggiore incidenza in pazienti con iridi giallo-marrone. Nessun cambiamento è stato riscontrato 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 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 settori di essa. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrata un'ulteriore 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 alterazioni patologiche.

Né nevi né areole dell'iride sono stati influenzati dal trattamento. Gli studi clinici non hanno evidenziato accumulo di pigmento nel trabecolato 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 sul latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza di latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare, in condizioni di infiammazione oculare o nel glaucoma congenito. Latanoprost non ha alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non si ha sufficiente esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si deve usare cautela nell'impiego di latanoprost in queste circostanze, finché la casistica non sarà opportunamente ampliata.

Sono disponibili dati limitati sull'uso di latanoprost durante il periodo perioperatorio nell'intervento di cataratta. Latanoprost deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Latanoprost deve essere usato con cautela in pazienti con storia di cheratite erpetica, e dovrebbe essere evitato in caso di cheratite da herpes simplex attiva e in pazienti con storia di cheratite erpetica ricorrente associata con analoghi delle prostaglandine.

Si sono verificati casi di edema maculare (vedere paragrafo 4.8) prevalentemente in pazienti afachici, in pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o delle lenti in camera anteriore, o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come retinopatia diabetica e occlusione venosa retinica). Latanoprost deve essere usato con cautela nei pazienti afachici, nei pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o delle lenti in camera anteriore, o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide.

Latanoprost può essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio noti predisponenti alle iriti/uveiti. Vi è una limitata esperienza su pazienti asmatici, ma nel periodo post marketing sono stati segnalati casi di peggioramento dell'asma e/o dispnea. Pertanto i pazienti asmatici devono essere trattati con cautela, fino a quando non vi è sufficiente esperienza, vedere anche il 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.

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.

MONOPROST contiene macroglicerolo idrossistearato (olio di ricino poliossile idrogenato) che può causare reazioni cutanee. Non ci sono attualmente informazioni disponibili sulla sicurezza a lungo termine su tale eccipiente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati definitivi sulle interazioni del medicinale.

Sono stati segnalati 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 Gravidanza ed allattamento

Fertilità

Latanoprost non è stato dimostrato avere alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale in gravidanza. Esiste la possibilità di effetti farmacologici rischiosi in corso di gravidanza, sia per il feto che il neonato. Pertanto, MONOPROST non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti possono essere secreti nel latte materno pertanto MONOPROST 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 sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Come per altri preparati oftalmici, l'instillazione del collirio può causare episodi di offuscamento della visione. I pazienti non devono guidare o usare macchinari, fino a quando questa condizione cessa.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte degli eventi avversi riguarda sistema oculare. In uno studio della durata di 5 anni in aperto di riferimento su latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni avverse a carico dell'occhio sono generalmente transitorie e sono dose dipendenti.

b. Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse e la relativa frequenza riportate qui di seguito sono quelle descritte per il prodotto di riferimento. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$). Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$	Non Comune $\geq 1/1,000$ e $< 1/100$	Raro $\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$	Molto Raro $< 1/10,000$
Infezioni e infestazioni				Cheratite erpetica*§	
Patologie del sistema nervoso			Mal di testa*; capogiri*		
Patologie dell'occhio	Aumento della pigmentazione dell'iride; iperemia congiuntivale da lieve a moderata; irritazione dell'occhio (bruciore, sensazione di sabbia nell'occhio, prurito, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo); cambiamenti nelle ciglia e nella peluria (aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e del numero)	Cheratite puntata, per lo più senza sintomi; blefarite; dolore dell'occhio; fotofobia; congiuntivite*	Edema della palpebra; occhio secco; cheratite*; offuscamento della visione; edema maculare incluso edema maculare cistoide*; uveite*	Irite*; edema corneale*; erosione corneale; edema periorbitale trichiasi*; distichiasi; ciste dell'iride*§; reazione cutanea localizzata delle palpebre, iscurimento della cute palpebrale;	Alterazioni periorbitali e palpebrali dovute all'approfondimento del solco palpebrale
Patologie cardiache			Angina; palpitazioni*		Angina instabile
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma*; dispnea*	Peggioramento dell'asma	

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 e <1/10	Non Comune ≥ 1/1,000 e <1/100	Raro ≥ 1/10,000 e <1/1,000	Molto Raro <1/10,000
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia*; artralgia*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico*		

*ADR identificata post-marketing

§ADR frequenza stimata utilizzando “La Regola del 3”

c. Descrizione delle reazioni avverse riportate

Nessuna informazione disponibile.

d. Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati per la formulazione MONOPROST.

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 all' Agenzia Italiana del Farmaco attraverso il sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

A parte l'irritazione oculare e l'iperemia congiuntivale, non vi sono altri effetti collaterali noti in caso di sovradosaggio di MONOPROST.

Se MONOPROST è ingerito accidentalmente può essere utile quanto segue: un contenitore monodose contiene 10 microgrammi di latanoprost. Più del 90% è metabolizzato dal fegato per l'effetto di primo passaggio. L'infusione venosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani ha prodotto una concentrazione plasmatica 200 volte superiore a quella osservata durante il trattamento clinico e non ha provocato sintomi, ma alla dose di 5.5-10 microgrammi/kg ha provocato nausea, dolore addominale, capogiri, stanchezza, vampate di calore e sudorazione. Nelle scimmie, latanoprost è stato somministrato per via endovenosa in dosaggio fino a 500 microgrammi/kg senza effetti maggiori sul sistema cardiovascolare.

Nelle scimmie la somministrazione per via endovenosa è stata associata a broncocostrizione transitoria. Comunque, nei pazienti affetti da asma bronchiale moderata, la somministrazione di una dose di latanoprost pari a sette volte la dose clinica di MONOPROST non ha provocato broncocostrizione.

In caso di sovradosaggio di MONOPROST, il trattamento dovrebbe essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: PREPARATI ANTIGLAUCOMA E MIOTICI;
Analoghi della prostaglandina, Codice ATC: S01EE01**

Meccanismo d'azione:

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista selettivo per il recettore prostanoide FP che riduce la pressione endoculare aumentando il deflusso dell'umor acqueo.

Studi sugli animali e sull'uomo indicano che il principale meccanismo d'azione è l'aumento del deflusso uveosclerale, sebbene nell'uomo sia stato riscontrato un aumento della facilità di deflusso (abbassamento della resistenza di deflusso).

Effetti farmacodinamici

La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia circa tre o quattro ore dopo la somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto tra le otto e le dodici ore dopo. La riduzione della pressione è mantenuta per almeno 24 ore.

Studi fondamentali hanno dimostrato che latanoprost è efficace in monoterapia. In aggiunta, sono stati eseguiti studi clinici sulle associazioni. Questi includono studi che dimostrano che latanoprost è efficace in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi a breve termine (1 o 2 settimane) suggeriscono che l'effetto di latanoprost è aggiuntivo in associazione con agonisti adrenergici (dipivalyl epinefrina), inibitori orali dell'anidraasi carbonica (acetazolamide) e almeno in parte aggiuntivo agli agonisti colinergici (pilocarpina).

Sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che latanoprost non ha effetti significativi sulla produzione di umore acqueo. E' stato provato che latanoprost non ha effetti 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 negli occhi della scimmia, dopo estrazione extracapsulare del cristallino non ha influenzato il circolo ematico retinico come verificato fluorangiograficamente.

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.

Sicurezza clinica ed efficacia

MONOPROST è stato valutato in uno studio di tre mesi, randomizzato, in cieco comparando MONOPROST senza conservante con il prodotto di riferimento latanoprost con conservante allo 0.005% in 404 pazienti affetti da ipertensione oculare o glaucomatosi. La variabile primaria di efficacia era il cambiamento nella pressione intraoculare tra quella basale e il giorno 84.

Al giorno 84 l'abbassamento di pressione intraoculare indotto da MONOPROST era di -8.6 mmHg i.e. - 36%. Essa era simile a quella ottenuta con il prodotto di riferimento latanoprost con conservante allo 0.005%

Occhio malato (MITT popolazione)		Monoprost	Prodotto di riferimento
Basale (giorno 0)	n	189	164
	Media \pm SD	24.1 \pm 1.8	24.0 \pm 1.7
giorno 84	n	185	162

	Media ±SD	15.4±2.3	15.0± 2.0
Cambiamento significativo (giorno 0 – n) giorno 84	185		162
	Media ±SD	-8.6± 2.6	-9.0± 2.4
	[95% CI]	[-9.0 ; -8.3]	[-9.4 ; -8.7]
Analisi statistica	E (SE)	0.417 ± 0.215	
	[95% CI]	[-0.006; 0.840]	

Questo studio della durata di tre mesi, per MONOPROST e il prodotto di riferimento latanoprost, ha mostrato rispettivamente i seguenti effetti indesiderati: irritazione/bruciore/sensazione pungente non all'instillazione (al giorno 84, 6.8% per MONOPROST e 12.9% per il prodotto di riferimento latanoprost) e iperemia congiuntivale (al giorno 84, 21.4% per MONOPROST e 29.1% per il prodotto di riferimento latanoprost). Relativamente agli eventi avversi sistemici, non si è osservata una differenza degna di nota tra i due gruppi in trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost (pm 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 attraversa l'umor acqueo è idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.

Distribuzione:

Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umor acqueo si ottiene circa due ore dopo la somministrazione topica. Dopo applicazione topica nelle scimmie, latanoprost si distribuisce principalmente nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità di sostanza raggiungono il segmento posteriore.

In uno studio pilota di tre mesi, cross-over, randomizzato, in 30 pazienti affetti da ipertensione oculare o glaucomatosi, il livello plasmatico di latanoprost era stato misurato dopo 30 minuti dall'instillazione e la maggior parte dei pazienti presentava valori che erano inferiori al limite di determinazione (40 pg/ml).

Biotrasformazione ed eliminazione:

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio, ma principalmente 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 così come quella sistemica sono state studiate in diverse specie animali. Generalmente, latanoprost è ben tollerato con un margine di sicurezza tra la dose clinica oftalmica la tossicità sistemica di almeno 1000 volte. Alte dosi di latanoprost, approssimativamente 100 volte la dose clinica per kg di peso corporeo, somministrata endovena a scimmie non anestetizzate ha dimostrato un aumento nel ritmo della respirazione probabilmente dovuta a broncocostrizione di breve durata. In studi nell'animale latanoprost non ha evidenziato proprietà sensibilizzanti.

Nell'occhio, non sono stati rilevati effetti tossici con dosi fino a 100 microgrammi/occhio/die nei conigli e nelle scimmie (la dose clinica è circa 1.5 microgrammi/occhio/die). Nelle scimmie, tuttavia, latanoprost ha dimostrato di provocare 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 F2 α , 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 microgrammi/kg/die (approssimativamente 100 volte la dose clinica) ha causato tossicità embriofetale significativa caratterizzata da aumento di riassorbimento ritardato e aborto e riduzione del peso fetale.

Non è stato rilevato alcun potenziale teratogenico.

Tossicità oculare

La somministrazione per via oculare di MONOPROST collirio ad animali due volte al giorno per 28 giorni non ha dimostrato alcun effetto tossico locale o sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macroglicerolo idrossistearato 40
Sorbitolo
Carbomer 974P
Macrogol 4000
Disodio edetato
Sodio idrossido (per adattare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni nel confezionamento secondario.

Dopo la prima apertura della busta:

- per busta da 5 contenitori monodose: usare i contenitori monodose entro 7 giorni
- per busta da 10 contenitori monodose: usare i contenitori monodose entro 10 giorni.

Dopo la prima apertura del contenitore monodose: usare immediatamente ed eliminare il contenitore monodose dopo l'uso.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25° C.

Per la conservazione del medicinale dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 contenitori monodose (LDPE) contenenti 0,2 ml di collirio soluzione sono confezionati in busta (polietilene/alluminio/copolimero o polietilene/alluminio/poliestere), ogni scatola contiene 1, 2, 6 o 18 buste.

O

10 contenitori monodose contenenti 0,2 ml di collirio soluzione sono confezionati in busta (polietilene/alluminio/copolimero o polietilene/alluminio/poliestere), ogni scatola contiene 1, 3 o 9 buste.

Una confezione contiene 5 (1x5), 10 (2x5), 10 (1x10), 30 (6x5), 30 (3x10), 90 (18x5) o 90 (9x10) contenitori monodose.

E' 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

LABORATOIRES THEA
12, RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
FRANCIA

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

041429010 - "50 mcg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose" 5 contenitori monodose da 0,2 ml
041429022 - "50 mcg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose" 10 contenitori monodose da 0,2 ml
041429034 - "50 mcg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose" 30 contenitori monodose da 0,2 ml
041429046 - "50 mcg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose" 90 contenitori monodose da 0,2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Non applicabile

12. ISTRUZIONI PER PREPARATI PER RADIOFARMACI

Non applicabile

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MONOPROST 50 microgrammi/ml collirio, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio, soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost.
Una goccia contiene approssimativamente 1,5 microgrammi di latanoprost.
Eccipienti con effetti noti: 1 ml di collirio soluzione contiene 50 mg di macrogolglicerolo idrossistearato 40 (olio di ricino poliossi idrogenato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
La soluzione è leggermente gialla e opalescente.
pH: 6,5 - 7,5
Osmolalità: 250 - 310 mosmol/Kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti adulti affetti da glaucoma ad angolo aperto e ipertensione oculare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio raccomandato per gli adulti (inclusi gli anziani):

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio(i) affetto(i). Si ottiene un effetto ottimale se MONOPROST è somministrato alla sera.

Il dosaggio di MONOPROST non deve essere superiore a una volta al giorno poiché è stato dimostrato che la somministrazione più frequente riduce l'effetto ipotensivo sulla pressione intraoculare.

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

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di MONOPROST in bambini di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Non vi sono dati disponibili sulla formulazione con MONOPROST.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Come per ogni collirio, al fine di limitarne un possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale a livello del canto mediale (occlusione puntale) per un minuto. Questo deve essere effettuato immediatamente dopo l'instillazione di ogni 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 medicinale oftalmico ad uso topico, i farmaci devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

I pazienti devono essere istruiti per evitare il contatto della punta del flacone con l'occhio o le zone circostanti.

Questo medicinale è una soluzione sterile che non contiene conservante. I pazienti devono essere istruiti che le soluzioni oftalmiche, se impropriamente maneggiate, possono essere contaminate da batteri comuni noti come causa di infezioni oculari. Dall'uso di soluzioni contaminate può risultare un serio danno oculare e conseguente perdita della vista .

I pazienti devono essere istruiti a:

Prima del primo utilizzo:

- Verificare che il sigillo di garanzia non sia rotto. Quindi svitare con decisione il sigillo di garanzia per aprire il flacone.
- Lavare le mani accuratamente e rimuovere il cappuccio dalla punta del flacone. Premere diverse volte con il flacone capovolto per attivare il meccanismo della pompa, fino alla comparsa della prima goccia. Questo procedimento è solo per il primo utilizzo e non è necessario per le successive somministrazioni.

1. Prima di ciascun utilizzo, lavare accuratamente le mani e rimuovere il cappuccio dalla punta del flacone. Evitare il contatto della punta del flacone con le dita.
2. Mettere il pollice sulla linguetta in cima al flacone e l'indice alla base del flacone. Quindi mettere anche il medio sulla seconda linguetta alla base del flacone. Tenere il flacone capovolto.
3. Per l'uso, inclinare la testa leggermente indietro e tenere il flacone con il contagocce verticale sopra l'occhio. Con l'indice dell'altra mano, tirare leggermente la palpebra inferiore dell'occhio. Lo spazio creato si chiama sacco congiuntivale inferiore. Evitare il contatto della punta del flacone con le dita e gli occhi.
Per somministrare una goccia nel sacco congiuntivale inferiore dell'occhio(i) affetto (i), **premere brevemente e con decisione** il flacone. Il dosatore automatico rilascia esattamente una goccia ad ogni pressione.

Se la goccia non scende, scrollare lievemente il flacone per rimuovere la goccia rimasta sulla punta. In questo caso ripetere il punto 3.

- Quando viene praticata un'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per un minuto, l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può comportare una diminuzione degli effetti indesiderati sistemici ed un aumento nell'attività locale.
- Chiudere la punta del flacone con il cappuccio immediatamente dopo l'uso.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Latanoprost può gradualmente cambiare il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmenti marroni nell'iride. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati della possibilità di una variazione permanente del colore degli occhi. Il trattamento unilaterale può risulare in una eterocromia permanente.

Questo cambiamento nel colore dell'occhio è stato osservato principalmente in pazienti aventi iride a colorazione mista, es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. In studi con latanoprost, la comparsa della variazione avviene solitamente entro i primi otto mesi di trattamento, raramente durante il secondo e terzo anno, e non è stato riscontrato dopo il quarto anno di trattamento. Il grado di progressione di pigmentazione dell'iride diminuisce con il tempo ed è stabile per cinque anni. L'effetto di aumentata pigmentazione non è stato valutato oltre i cinque anni. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere sezione 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 maggiore incidenza in pazienti con iridi giallo-marrone. Nessun cambiamento è stato riscontrato 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 del contenuto di 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 settori di essa. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrata un'ulteriore 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 alterazioni patologiche.

Né nevi né areole dell'iride sono stati influenzati dal trattamento. Negli studi clinici non è stato osservato accumulo di pigmento nel trabecolato o in qualsiasi altra parte della camera anteriore. Sulla base di un'esperienza clinica di 5 anni, l'aumento della pigmentazione dell'iride non ha mostrato di 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 sul latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario.

Non c'è esperienza di latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare, in condizioni di infiammazione oculare o nel glaucoma congenito. Latanoprost non ha alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non si ha sufficiente esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si deve usare cautela nell'impiego di latanoprost in queste circostanze, finché la casistica non sarà opportunamente ampliata.

Sono disponibili dati limitati sull'uso di latanoprost durante il periodo perioperatorio nell'intervento di cataratta. Latanoprost deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Latanoprost deve essere usato con cautela in pazienti con storia di cheratite erpetica, e deve essere evitato in caso di cheratite da herpes simplex attiva e in pazienti con storia di cheratite erpetica ricorrente associata con analoghi delle prostaglandine.

Si sono verificati casi di edema maculare (vedere paragrafo 4.8) prevalentemente in pazienti afachici, in pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o delle lenti in camera anteriore, o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come retinopatia diabetica e occlusione venosa retinica). Latanoprost deve essere usato con cautela nei pazienti afachici, nei pazienti pseudoafachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o delle lenti in camera anteriore, o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide.

Latanoprost può essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio noti predisponenti alle iriti/uveiti.

Vi è una limitata esperienza su pazienti asmatici, ma nel periodo post marketing sono stati segnalati casi di peggioramento dell'asma e/o dispnea. Pertanto i pazienti asmatici devono essere trattati con cautela, fino a quando non vi è sufficiente esperienza, vedere anche il 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.

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.

MONOPROST contiene macrogolglicerolo idrossistearato (olio di ricino poliossile idrogenato) che può causare reazioni cutanee. Non sono attualmente disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine di tale eccipiente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati definitivi sulle interazioni del medicinale.

Sono stati segnalati 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

Fertilità

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

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale in gravidanza non è stata stabilita. Ha potenziali effetti farmacologici pericolosi per quanto riguarda il corso della gravidanza, il feto o il neonato. Pertanto, MONOPROST non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti possono essere secreti nel latte materno e pertanto MONOPROST 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 sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sull'effetto di questo medicinale sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Come per altri preparati oftalmici, l'instillazione del collirio può causare episodi di offuscamento della visione. I pazienti non devono guidare o usare macchinari, fino a quando questa condizione cessa.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte degli eventi avversi riguarda il sistema oculare. In uno studio di riferimento della durata di 5 anni in aperto su latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni avverse a carico dell'occhio sono generalmente transitorie e si verificano al momento della somministrazione della dose.

b. Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse e le relative frequenze elencate di seguito sono quelle descritte per il prodotto di riferimento. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ e $<1/10$	Non Comune $\geq 1/1.000$ e $<1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$	Molto Raro $<1/10.000$
Infezioni e infestazioni				Cheratite erpetica*§	
Patologie del sistema nervoso			Mal di testa*; capogiri*		
Patologie dell'occhio	Aumento della pigmentazione dell'iride; iperemia congiuntivale da lieve a moderata; irritazione dell'occhio (bruciore, sensazione di	Cheratite puntata, per lo più senza sintomi; blefarite; dolore dell'occhio; fotofobia; congiuntivite*	Edema della palpebra; occhio secco; cheratite*; offuscamento della visione; edema maculare incluso edema maculare cistoide*; uveite*	Irite*; edema corneale*; erosione corneale; edema periorbitale trichiasi*; distichiasi; ciste dell'iride*§; reazione cutanea localizzata delle palpebre,	Alterazioni periorbitali e palpebrali dovute all'approfondimento del solco palpebrale

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100 e <1/10	Non Comune ≥ 1/1,000 e <1/100	Raro ≥ 1/10,000 e <1/1,000	Molto Raro <1/10,000
	sabbia nell'occhio, prurito, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo); cambiamenti nelle ciglia e nella peluria (aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e del numero)			iscurimento della cute palpebrale	
Patologie cardiache			Angina; palpitazioni*		Angina instabile
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma*; dispnea*	Peggioramento dell'asma	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia*; artralgia*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico*		

*ADR identificata post-marketing

§ADR frequenza stimata utilizzando "La Regola del 3"

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nessuna informazione disponibile.

d. Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati per la formulazione MONOPROST.

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 l'irritazione oculare e l'iperemia congiuntivale, non vi sono altri effetti indesiderati noti in caso di sovradosaggio di MONOPROST.

Se MONOPROST viene ingerito accidentalmente può essere utile quanto segue: il flacone per un mese di trattamento contiene 125 microgrammi di latanoprost e il flacone per tre mesi di trattamento contiene 300 microgrammi di latanoprost. Più del 90% è metabolizzato durante il primo passaggio attraverso il fegato. L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani ha prodotto una concentrazione plasmatica 200 volte superiore a quella osservata durante il trattamento clinico e non ha provocato sintomi, ma alla dose di 5,5-10 microgrammi/kg ha provocato nausea, dolore addominale, capogiri, stanchezza, vampate di calore e sudorazione. Nelle scimmie, latanoprost è stato somministrato per via endovenosa in dosi fino a 500 microgrammi/kg senza effetti maggiori sul sistema cardiovascolare.

Nelle scimmie la somministrazione per via endovenosa è stata associata a broncocostrizione transitoria. Comunque, nei pazienti affetti da asma bronchiale moderata, la somministrazione topica oculare di una dose di latanoprost pari a sette volte la dose clinica di MONOPROST non ha provocato broncocostrizione.

Se si verifica sovradosaggio con MONOPROST, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: PREPARATI ANTIGLAUCOMA E MIOTICI;
Analoghi della prostaglandina, Codice ATC: S01EE01

Meccanismo d'azione:

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista selettivo per il recettore prostanoide FP che riduce la pressione endoculare aumentando il deflusso dell'umor acqueo.

Studi sugli animali e sull'uomo indicano che il principale meccanismo d'azione è l'aumento del deflusso uveosclerale, sebbene nell'uomo sia stato riscontrato un aumento della facilità di deflusso (abbassamento della resistenza di deflusso).

MONOPROST è un collirio, soluzione senza conservante, fornito in flacone multidose con pompa.

Effetti farmacodinamici

La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia circa tre o quattro ore dopo la somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto tra le otto e le dodici ore dopo. La riduzione della pressione è mantenuta per almeno 24 ore.

Studi fondamentali hanno dimostrato che latanoprost è efficace in monoterapia. In aggiunta, sono stati eseguiti studi clinici sulle associazioni. Questi includono studi che dimostrano che latanoprost è efficace in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi a breve termine (1 o 2 settimane) suggeriscono che l'effetto di latanoprost è additivo in combinazione con agonisti adrenergici (dipivalyl epinefrina), inibitori orali dell'anidrasi carbonica (acetazolamide) e almeno in parte additivo agli agonisti colinergici (pilocarpina).

Sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che latanoprost non ha effetti significativi sulla produzione di umore acqueo. E' stato provato che latanoprost non ha effetti 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 negli occhi della scimmia, dopo estrazione extracapsulare del cristallino non ha influenzato il circolo ematico retinico come verificato fluoroangiograficamente.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

MONOPROST è stato valutato in uno studio di tre mesi, randomizzato, in cieco comparando MONOPROST senza conservante con il prodotto di riferimento latanoprost con conservante allo 0,005% in 404 pazienti affetti da ipertensione oculare o glaucomatosi. La variabile primaria di efficacia era il cambiamento nella pressione intraoculare tra quella basale e il giorno 84.

Al giorno 84 l'abbassamento di pressione intraoculare indotto da MONOPROST era di -8,6 mmHg i.e. - 36%. Essa era simile a quella ottenuta con il prodotto di riferimento latanoprost con conservante allo 0,005%.

Occhio in condizioni peggiori		Monoprost	
Prodotto di riferimento (MITT popolazione)			
Basale (giorno 0)	n	189	
164			
	Media ±SD	24,1 ± 1,8	
24,0 ± 1,7			
Giorno 84	n	185	
162			
	Media ±SD	15,4 ± 2,3	
15,0 ± 2,0			
Cambiamento significativo (giorno 0 - n)		185	
162			
giorno 84	Media ±SD	-8,6 ± 2,6	
-9,0 ± 2,4			
	[95% CI]	[-9,0 ; -8,3]	[-
9,4 ; -8,7]			
Analisi statistica	E (SE)	0,417 ± 0,215	
	[95% CI]	[-0,006; 0,840]	

Questo studio della durata di tre mesi, per MONOPROST e il prodotto di riferimento latanoprost, ha mostrato rispettivamente i seguenti effetti indesiderati: irritazione/bruciore/sensazione pungente non all'instillazione (al giorno 84, 6,8% per MONOPROST e 12,9% per il prodotto di riferimento latanoprost) e iperemia

congiuntivale (al giorno 84, 21,4% per MONOPROST e 29,1% per il prodotto di riferimento latanoprost).

Relativamente agli eventi avversi sistemici, non si è osservata una differenza degna di nota tra i due gruppi in trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost (pm 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 attraversa l'umor acqueo è idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.

Distribuzione:

Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umor acqueo viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica. Dopo applicazione topica nelle scimmie, latanoprost si distribuisce principalmente nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità di sostanza raggiungono il segmento posteriore.

In uno studio pilota di tre mesi, cross-over, randomizzato, condotto in 30 pazienti affetti da ipertensione oculare o glaucomatosi, il livello plasmatico di latanoprost era stato misurato dopo 30 minuti dall'instillazione e la maggior parte dei pazienti presentava valori che erano inferiori al limite di determinazione (40 pg/ml).

Biotrasformazione ed eliminazione:

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio, ma principalmente 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 principalmente nell'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità oculare così come quella sistemica sono state studiate in diverse specie animali. Generalmente, latanoprost è ben tollerato con un margine di sicurezza tra la dose clinica oftalmica e la tossicità sistemica di almeno 1000 volte. Alte dosi di latanoprost, approssimativamente 100 volte la dose clinica per kg di peso corporeo, somministrata endovena a scimmie non anestetizzate ha dimostrato un aumento nel ritmo della respirazione probabilmente dovuto a broncocostrizione di breve durata. In studi nell'animale latanoprost non ha evidenziato proprietà sensibilizzanti.

Nell'occhio, non sono stati rilevati effetti tossici con dosi fino a 100 microgrammi/occhio/die nei conigli e nelle scimmie (la dose clinica è circa 1,5 microgrammi/occhio/die). Nelle scimmie, tuttavia, latanoprost ha dimostrato di indurre 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 mostrato che la somministrazione di 6 microgrammi/occhio/die di latanoprost può indurre un allargamento della fessura

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 F2 α , 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 microgrammi/kg/die) per via endovenosa. Comunque latanoprost ha indotto effetti letali per l'embrione nel coniglio alla dose di 5 microgrammi/kg/die e più.

La dose di 5 microgrammi/kg/die (approssimativamente 100 volte la dose clinica) ha causato tossicità embriofetale significativa caratterizzata da aumento di riassorbimento ritardato e aborto e riduzione del peso fetale.

Non è stato rilevato alcun potenziale teratogenico.

Tossicità oculare

La somministrazione per via oculare di MONOPROST collirio ad animali due volte al giorno per 28 giorni non ha dimostrato alcun effetto tossico locale o sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macroglicerolo idrossistearato 40
Sorbitolo
Carbomer 974P
Macrogol 4000
Disodio edetato
Sodio idrossido (per adattare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: 1 mese per il flacone da 2,5 ml; 3 mesi per il flacone da 6 ml.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25° C.

Dopo la prima apertura: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone multidose (HDPE) da 2,5 ml (almeno 70 gocce senza conservante per 1 mese di trattamento) o da 6 ml (almeno 190 gocce senza conservante per 3 mesi di trattamento) con pompa Easygrip, sistema di dispensazione facilitato, e cappuccio con sigillo di garanzia (HDPE).

Confezioni:

Scatola con 1 flacone da 2,5 ml.

Scatola con 1 flacone da 6 ml.

E' 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

LABORATOIRES THEA
12, RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2
FRANCIA

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

041429059 - "50 microgrammi/ml Collirio, Soluzione" 1 Flacone In Hdpe da 2,5 ml
Multidose

041429061 - "50 microgrammi/ml Collirio, Soluzione" 1 Flacone In Hdpe da 6 ml
Multidose

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Non applicabile

12. ISTRUZIONI PER PREPARATI PER RADIOFARMACI

Non applicabile

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Agenzia Italiana del Farmaco