

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost Sandoz 50 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost (equivalenti a 0,005% peso/volume).
Ogni goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml contiene 0,2 mg di benzalconio cloruro (equivalenti a 0,02% peso/volume) e 6.34 mg di fosfato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione chiara, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani)

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio (o negli occhi) da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando Latanoprost Sandoz alla sera.

La dose di latanoprost non deve superare una volta al giorno, poiché 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 qualsiasi collirio, per ridurre il possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale a livello del canto mediale (occlusione puntale) per un minuto. Questa operazione deve essere effettuata subito 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 per uso topico, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno cinque minuti.

Popolazione pediatrica

Latanoprost Sandoz può essere usato nei pazienti pediatrici alla stessa posologia degli adulti. Non sono disponibili dati sui neonati pretermine (meno di 36 settimane di età gestazionale). I dati nel gruppo di età <1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere il paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Il medicinale è per uso oculare.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Latanoprost Sandoz 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 un cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare eterocromia permanente.

Questo cambiamento di colore dell'occhio è stato notato soprattutto nei pazienti con iridi di colore misto, per esempio azzurro-castano, grigio-castano, giallo-castano e verde-castano. 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 stata osservata dopo il quarto anno di trattamento. Il tasso di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce nel tempo ed è stabile per cinque anni. L'effetto dell'aumentata pigmentazione oltre i cinque anni non è stato valutato. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere il paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei casi il cambiamento di colore dell'iride è lieve e spesso non osservato clinicamente. L'incidenza nei pazienti con iridi di colore misto variava dal 7 all'85%, con la maggiore incidenza nei pazienti con iridi giallo-castano.

Nessun cambiamento è stato riscontrato nei pazienti con occhi di colore azzurro omogeneo e solo raramente nei pazienti con occhi di colore omogeneo grigio, verde o castano.

Il cambiamento di colore è dovuto a un aumento del contenuto di melanina nei melanociti stromali dell'iride e non a un aumento del numero dei melanociti. In genere la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde in modo concentrico verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma l'intera iride o alcune parti possono assumere una colorazione più castana. Dopo la sospensione del trattamento non è stata osservata alcuna ulteriore pigmentazione castana dell'iride. Finora negli studi clinici il cambiamento di colore non è stato associato ad alcun sintomo o alterazione patologica.

Né i nevi né le areole dell'iride sono stati influenzati dal trattamento. Negli studi clinici non è stato osservato alcun 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 dimostrato di determinare alcuna conseguenza clinica negativa e la somministrazione di latanoprost può essere continuata anche se si sviluppa pigmentazione dell'iride. I pazienti devono tuttavia essere monitorati regolarmente e, se insorge un peggioramento del quadro clinico, il trattamento con latanoprost può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata di latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, nei pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non vi è alcuna esperienza di latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare o nelle condizioni di infiammazione oculare.

Latanoprost esercita un effetto scarso o nullo sulla pupilla, ma non esiste alcuna esperienza negli attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si raccomanda pertanto cautela nell'uso di latanoprost in queste circostanze, fino a quando non sarà disponibile una maggiore esperienza.

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

Latanoprost deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di cheratiti erpetiche e deve essere evitato in casi di cheratiti attive da herpes simplex e in pazienti con anamnesi di cheratiti erpetiche ricorrenti associate specificamente con analoghi delle prostaglandine.

Sono stati riportati casi di edema maculare (vedere il paragrafo 4.8), principalmente nei pazienti afachici, pseudofachici con lesione della capsula posteriore nel cristallino o del cristallino nella camera anteriore e nei pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare cistoide (come la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa retinica). Latanoprost Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti afachici, pseudofachici con lesione della capsula posteriore del cristallino o del cristallino della camera anteriore o nei pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare cistoide.

Nei pazienti con noti fattori di rischio predisponenti per irite/uveite latanoprost può essere usato con cautela.

Vi è un'esperienza limitata nei pazienti con asma, ma dopo la fase di marketing sono stati riportati alcuni casi di esacerbazione dell'asma e/o della dispnea. I pazienti asmatici devono pertanto essere trattati con cautela, fino a quando non sarà disponibile una maggiore esperienza (vedere anche il paragrafo 4.8).

È stata osservata una decolorazione della cute periorbitale, riportata nella maggior parte dei casi nei pazienti giapponesi. Finora l'esperienza ha dimostrato che la decolorazione della cute periorbitale non è permanente e in qualche caso è stata reversibile in corso di trattamento con latanoprost.

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

Questo medicinale contiene 0.2 mg di benzalconio cloruro per ogni ml.

Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore.

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima di usare questo medicinale e reinserite 15 minuti dopo.

Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Latanoprost Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

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 da 0 a <3 anni che soffrono principalmente di PCG (Glaucoma congenito primario), la chirurgia (come la trabeculotomia/goniotomia) rimane il trattamento di prima linea.

La sicurezza a lungo termine nei bambini non è stata ancora stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono disponibili risultati conclusivi di interazione con altri medicinali.

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

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo prodotto medicinale nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Il farmaco presenta effetti farmacologici potenzialmente pericolosi per la gravidanza, per il feto o per il neonato. Pertanto, latanoprost non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e latanoprost non deve pertanto essere usato nelle donne che allattano, oppure l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

In studi su animali latanoprost è risultato non avere alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile. (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

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

In comune con altre preparazioni oculari, l'instillazione di colliri può causare offuscamento della vista transitorio. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari finché tale effetto non sia svanito.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte degli eventi avversi è a carico del sistema oculare. In uno studio in aperto della durata di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere il paragrafo 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e insorgono all'atto della somministrazione della dose.

Lista degli eventi avversi

Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro |
|--------------------------------------|--|--|---|---|---|
| Infezioni e infezioni | | | | Cheratite erpetica *§ | |
| Patologie del sistema nervoso | | | Cefalea*, capogiri* | | |
| Patologie dell'occhio | iperpigmentazione dell'iride; iperemia congiuntivale da lieve a moderata; irritazione degli occhi (bruciore, sensazione di sabbia nell'occhio, prurito, sensazione urticante e sensazione della presenza di un | Cheratite puntata, per lo più senza sintomi; blefarite; dolore oculare, fotofobia, congiuntivite * | edema palpebrale; secchezza oculare; cheratite*; visione offuscata; edema maculare, incluso edema maculare cistoide*, | Irite* edema corneale* erosioni corneali; edema periorbitale; trichiasi*, distichiasi, cisti dell'iride*§, reazione cutanea | Cambiamenti peri-orbitali e della palpebra con conseguente approfondimento del solco palpebrale |

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune | Raro | Molto raro |
|--|--|--------|------------------------|---|------------------|
| | corpo estraneo); alterazioni delle ciglia e della peluria della palpebra (aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero delle ciglia) | | uveite* | localizzata sulle palpebre, inscurimento della pelle delle palpebre pseudopemfigoide della congiuntiva oculare*§, | |
| Patologie cardiache | | | Angina, palpitazioni * | | angina instabile |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | Asma*, dispnea* | esacerbazione dell'asma | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | rash | Prurito | |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | | | Mialgia *, atralgia* | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Dolore toracico * | | |

* ADR identificata post-marketing.

§ Frequenza ADR stimata utilizzando “La regola del 3”.

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

Descrizione delle reazioni avverse selettive

Non è stata fornita alcuna informazione.

Popolazione pediatrica

In due studi clinici a breve termine (≤ 12 settimane) che hanno coinvolto 93 (25 e 68) pazienti in età pediatrica, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello degli adulti e non sono stati identificati nuovi eventi avversi. I profili di sicurezza a breve termine nelle diverse sottopopolazioni pediatriche sono stati simili (vedere il paragrafo 5.1). Gli eventi avversi osservati più frequentemente nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti sono: nasofaringite e piresia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di

segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/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.

Se Latanoprost Sandoz viene ingerito accidentalmente possono essere utili le seguenti informazioni: un flacone contiene 125 microgrammi di latanoprost. Oltre il 90% viene metabolizzato durante il primo passaggio nel fegato.

L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani ha prodotto una concentrazione media plasmatica 200 volte superiore durante il trattamento clinico e 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.

La somministrazione endovenosa di latanoprost nella scimmia è stata associata a broncocostrizione transitoria. Tuttavia, quando è stato applicato per via topica nell'occhio a un dosaggio 7 volte superiore a quello clinico, latanoprost non ha indotto broncocostrizione nei pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

In caso di sovradosaggio di Latanoprost Sandoz il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, preparati antiglaucoma e miotici
Codice ATC: S 01E E01

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 nell'uomo inizia circa 3-4 ore dopo la somministrazione e il massimo effetto viene raggiunto dopo 8-12 ore. La riduzione della pressione si mantiene per almeno 24 ore.

Gli studi sull'animale e sull'uomo indicano che il principale meccanismo d'azione consiste in un aumento del deflusso uveosclerale, sebbene nell'uomo sia stato riportato un aumento della capacità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso).

Studi pivotali hanno dimostrato l'efficacia di latanoprost somministrato in monoterapia. Inoltre sono stati effettuati studi clinici di combinazione, i quali includono studi che dimostrano l'efficacia di latanoprost in combinazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi a breve termine (1 o 2 settimane) suggeriscono che l'effetto di latanoprost sia additivo in combinazione con agonisti adrenergici (dipivalil epinefrina), inibitori dell'anidasi carbonica somministrati per via orale (acetazolamide) e che sia almeno parzialmente additivo in combinazione con agonisti colinergici (pilocarpina).

Studi clinici hanno dimostrato che latanoprost non esercita un effetto significativo sulla produzione di umore acqueo. Non è stato riscontrato alcun effetto di Latanoprost Sandoz sulla barriera emato/acquosa.

Studi sulla scimmia hanno dimostrato che latanoprost, somministrato a dosi cliniche, esercita effetti trascurabili o nulli sulla circolazione sanguigna intraoculare. Durante il trattamento topico può tuttavia verificarsi una lieve o moderata iperemia congiuntivale o episclerale.

Il trattamento cronico con latanoprost negli occhi della scimmia dopo estrazione extracapsulare del cristallino non ha influenzato il circolo ematico retinico, come verificato mediante fluoro-angiografia.

Durante il trattamento a breve termine latanoprost non ha indotto dispersione di fluoresceina nel segmento posteriore di occhi umani pseudofachici.

Latanoprost a dosi cliniche non ha dimostrato di indurre effetti farmacologici significativi sul sistema cardiovascolare o respiratorio.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di latanoprost nei pazienti pediatrici di età ≤ 18 anni è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco di 12 settimane che ha confrontato latanoprost e timololo in 107 pazienti con diagnosi di ipertensione oculare e glaucoma pediatrico. I neonati dovevano avere almeno 36 settimane di età gestazionale. I pazienti hanno ricevuto latanoprost 0,005% una volta al giorno o timololo 0,5% (oppure 0,25% per i soggetti di età inferiore ai 3 anni) due volte al giorno. L'endpoint primario di efficacia era la riduzione media della pressione intraoculare (PIO) dal basale alla settimana 12 dello studio. Le riduzioni medie della PIO nei gruppi latanoprost e timololo sono risultate simili. In tutti i gruppi di età studiati (da 0 a <3 anni, da 3 a <12 anni e da 12 a 18 anni) la riduzione media della PIO alla settimana 12 nel gruppo latanoprost è risultata simile a quella del gruppo timololo. Tuttavia i dati di efficacia nel gruppo da 0 a <3 anni erano basati soltanto su 13 pazienti per latanoprost e non è risultata alcuna efficacia rilevante dai 4 pazienti che rappresentavano il gruppo da 0 a <1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati per i neonati prematuri (meno di 36 settimane di età gestazionale).

Le riduzioni della PIO tra i soggetti del sottogruppo con glaucoma congenito/infantile primario (GCP) sono risultate simili nel gruppo latanoprost e nel gruppo timololo. Nel sottogruppo non-GCP (per esempio nei casi di glaucoma giovanile ad angolo aperto e di glaucoma afachico) sono stati osservati risultati simili a quelli del sottogruppo GCP.

L'effetto sulla PIO è stato osservato dopo la prima settimana di trattamento ed è stato mantenuto per tutte le 12 settimane dello studio, come negli adulti.

| Tabella: riduzione della PIO (mmHg) alla settimana 12 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 settimana 12 rispetto alla media al basale [†] (ES) | -7,18 (0,81) | | -5,72 (0,81) | |
| Valore di <i>p</i> vs. timololo | 0,2056 | | | |
| | GCP n=28 | Non-GCP n=25 | GCP n=26 | Non-GCP n=28 |
| Media al basale (ES) | 26,5 (0,72) | 28,2 (1,37) | 26,3 (0,95) | 29,1 (1,33) |
| Variazione alla settimana 12 rispetto alla media al basale [†] (ES) | -5,90 (0,98) | -8,66 (1,25) | -5,34 (1,02) | -6,02 (1,18) |
| Valore di <i>p</i> vs. timololo | 0,6957 | 0,1317 | | |

ES: errore standard.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost (p.m. 432,58) è un profarmaco estere isopropilico di per sé inattivo, ma che dopo trasformazione idrolitica nella forma acida diventa biologicamente attivo.

Il profarmaco viene ben assorbito attraverso la cornea e tutto il medicinale che entra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.

Gli studi condotti sull'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica. Dopo l'uso oculare, nella scimmia latanoprost si distribuisce principalmente nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità del medicinale raggiungono il segmento posteriore.

In pratica nell'occhio non avviene alcun metabolismo dell'acido di latanoprost. Il metabolismo avviene principalmente nel fegato. Nell'uomo l'emivita plasmatica è di 17 minuti. Negli studi sull'animale i metaboliti principali, 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, esercitano un'attività biologica lieve o nulla e vengono escreti principalmente nell'urina.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in aperto relativo alle concentrazioni plasmatiche dell'acido di latanoprost su 22 adulti e 25 pazienti pediatrici (di età compresa tra la nascita e <18 anni) affetti da ipertensione oculare e glaucoma. Tutti i gruppi di età sono stati trattati con una goccia di latanoprost 0,005% al giorno in ciascun occhio per un minimo di 2 settimane. Rispetto agli adulti, l'esposizione sistemica all'acido di latanoprost è stata circa 2 volte maggiore nei bambini di età compresa tra 3 e <12 anni e 6 volte maggiore nei bambini di età <3 anni, ma è stato comunque mantenuto un ampio margine di sicurezza per l'insorgenza di eventi avversi sistemici (vedere il paragrafo 4.9). In tutti i gruppi di età il tempo medio necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica è stato pari a 5 minuti dopo la somministrazione della dose. L'emivita media di eliminazione plasmatica è stata breve (<20 minuti), simile nei pazienti pediatrici e negli adulti, e non ha provocato alcun accumulo di acido di latanoprost nella circolazione sistemica in condizioni di steady state.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le tossicità oculare e sistemica di latanoprost sono state valutate 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. Dosi elevate di latanoprost, circa 100 volte la dose clinica/kg di peso corporeo, somministrate per via endovenosa a scimmie non anestetizzate, hanno dimostrato un aumento della frequenza respiratoria, probabilmente indotta da broncocostrizione di breve durata. Negli studi sull'animale latanoprost non ha dimostrato di possedere proprietà sensibilizzanti.

Non sono stati osservati effetti tossici nell'occhio con dosi fino a 100 microgrammi/occhio/die nel coniglio o nella scimmia (la dose clinica è circa 1,5 microgrammi/occhio/die). Nella scimmia tuttavia latanoprost ha dimostrato di indurre un aumento della pigmentazione dell'iride.

Il meccanismo dell'aumento della pigmentazione sembra essere la stimolazione della produzione di melanina nei melanociti dell'iride, senza che siano state osservate alterazioni proliferative. Il cambiamento del colore dell'iride può essere permanente.

Nel corso di studi sulla tossicità oculare cronica la somministrazione di latanoprost 6 microgrammi/occhio/die ha anche dimostrato di 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 osservato nell'uomo.

Latanoprost è risultato negativo nei test di mutazione inversa nei batteri, di mutazione genica nel linfoma di topo e nel test del micronucleo nel topo. Aberrazioni cromosomiche sono state osservate *in vitro* con linfociti umani. Effetti simili sono stati osservati con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina di origine naturale, il che indica che tali effetti sono classe-correlati.

Ulteriori studi di mutagenesi *in vitro/in vivo*, condotti nel ratto su sintesi di DNA non programmata, hanno dato risultati negativi e indicano che latanoprost non possiede potenziale mutageno. Studi di carcinogenesi nel topo e nel ratto sono risultati negativi.

Nel corso di studi sull'animale latanoprost non ha dimostrato di avere alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile. Negli studi di tossicità embrionale nel ratto non è stata riscontrata embriotossicità con dosi di latanoprost per via endovenosa (5, 50 e 250 microgrammi/kg/die). Tuttavia, latanoprost induce effetti embriofetali nel coniglio a dosi di 5 microgrammi/kg/die e oltre.

La dose di 5 microgrammi/kg/die (circa 100 volte la dose clinica) ha causato significativa tossicità embriofetale, caratterizzata da un aumento dell'incidenza di riassorbimento ritardato e aborto e da una riduzione del peso fetale.

Non è stato osservato alcun potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato (E339)
Sodio cloruro
Fosfato disodico anidro (E339)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi *in vitro* hanno dimostrato che quando un collirio contenente tiomersal viene miscelato con latanoprost si forma precipitato. Se vengono usati tali agenti, i colliri devono essere instillati a distanza di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità dopo la prima apertura:
4 settimane.

Condizioni di conservazione dopo la prima apertura:
non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C -8°C).
Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone DROP-TAINER® in LDPE naturale da 4 ml con contagocce in LDPE naturale, un tappo a vite turchese in polipropilene (PP) e involucro protettivo in polivinilcloruro (PVC) intorno al collo e al tappo a vite del DROP-TAINER®.

Ogni contenitore contiene 2,5 ml di collirio soluzione, equivalenti a circa 90 gocce di soluzione.
Dimensione delle confezioni: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione 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

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

“50 microgrammi/ml collirio soluzione” 1 flacone con contagocce in LDPE da 2,5 ml AIC n. 041001013

“50 microgrammi/ml collirio soluzione” 3 flaconi con contagocce in LDPE da 2,5 ml AIC n. 041001025

“50 microgrammi/ml collirio soluzione” 6 flaconi con contagocce in LDPE da 2,5 ml AIC n. 041001037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 11 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO