

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LATANOPROST EG 50 microgrammi/ml collirio, soluzione.

### 1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio contiene 50 microgrammi di latanoprost.  
2,5 ml di collirio, soluzione (contenuto di un flacone) contengono 125 microgrammi di latanoprost.  
Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

#### Eccipiente con effetti noti

0,2 mg benzalconio cloruro/ml collirio soluzione.

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

### 2. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido chiaro ed incolore.

pH 6,4-7,0.

Osmolalità: 240-290 mOsm/kg.

### 3. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 3.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 3.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti (inclusi i pazienti anziani):*

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando LATANOPROST EG alla sera.

La dose di LATANOPROST EG non deve superare una somministrazione quotidiana, 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.

##### *Popolazione pediatrica*

LATANOPROST EG 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 limitati (vedere paragrafo 5.1).

##### Modo di somministrazione

##### Uso oculare

Come con altri colliri, al fine di ridurre il possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale a livello del canto mediale (occlusione puntale) per un minuto. Ciò deve essere effettuato subito dopo l'instillazione di ogni singola goccia.

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'instillazione delle gocce oculari e possono essere riapplicate dopo 15 minuti.

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

### 3.3 Controindicazioni

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

### 3.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone dell'iride. Prima dell'inizio del trattamento i pazienti devono essere informati circa la possibilità di cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare eterocromia permanente.

Questo cambiamento di colore dell'occhio è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore misto, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. In studi con latanoprost, l'insorgenza del cambiamento di solito è avvenuta entro i primi 8 mesi di trattamento, raramente entro il secondo o terzo anno e non è mai stata osservata dopo il quarto anno di trattamento. La velocità di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce nel tempo ed è stabile per 5 anni. L'effetto dell'aumento della pigmentazione oltre 5 anni non è stato valutato. In uno studio sulla sicurezza in aperto, della durata di 5 anni, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.8). Questo cambiamento del colore dell'iride, nella maggioranza dei casi è lieve e spesso non osservabile clinicamente. L'incidenza varia dal 7 al 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 tutta l'iride o settori di essa possono diventare più marroni. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrato un'ulteriore aumento della pigmentazione dell'iride di colore marrone. Negli studi clinici fino ad oggi disponibili, questo fenomeno non è stato associato ad alcun sintomo o alterazione patologica.

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 di avere 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 se il quadro clinico lo richiede, il trattamento con latanoprost può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata con latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza con latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare, in condizioni di infiammazione oculare o nel glaucoma congenito. Latanoprost ha effetti nulli o scarsi sulla pupilla, ma non vi è esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Pertanto si deve usare cautela nell'impiego di latanoprost in queste circostanze, finché non si ottenga una maggior esperienza.

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

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

Sono stati riportati casi di edema maculare (vedere paragrafo 4.8), particolarmente in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come retinopatia diabetica ed occlusione delle vene retiniche). Latanoprost deve essere usato con cautela in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide.

In pazienti con fattori di rischio che predispongono a iriti/uveiti, latanoprost può essere usato con cautela.

L'esperienza relativa a pazienti con asma è limitata, ma nell'esperienza successiva alla commercializzazione, sono stati riportati alcuni casi di riacutizzazione dell'asma e/o dispnea. Pertanto i pazienti asmatici devono essere trattati con cautela in attesa di sufficiente esperienza, vedere anche paragrafo 4.8.

È stata osservata una alterazione della colorazione della cute periorbitale, la maggioranza di tali segnalazioni è in pazienti giapponesi. Ad oggi i dati hanno mostrato che tale alterazione della cute periorbitale non è permanente e in qualche caso è reversibile mentre si continua il trattamento con latanoprost.

Latanoprost può cambiare gradualmente ciglia e peluria degli occhi trattati e delle aree limitrofe; queste alterazioni comprendono aumento della lunghezza, spessore, pigmentazione, numero delle ciglia o dei peli, alterazione della direzione di crescita delle ciglia. Le alterazioni delle ciglia sono reversibili dopo la sospensione del trattamento.

Il medicinale contiene benzalconio cloruro che comunemente viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare ed una alterazione del colore delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano latanoprost frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro, per cui devono essere rimosse prima dell'applicazione di LATANOPROST EG, ma possono essere riapplicate 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 bambini 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.

### **3.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono disponibili dati conclusivi di interazioni del medicinale.

Vi sono state segnalazioni di aumenti paradossi della pressione intraoculare a seguito di somministrazione oftalmica concomitante di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto l'uso di due o più analoghi delle prostaglandine o di derivati delle prostaglandine non è raccomandato.

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **3.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale nella gravidanza umana. Esso ha effetti farmacologici potenzialmente rischiosi sull'andamento della gravidanza, sul feto e sul neonato. Pertanto LATANOPROST EG non deve essere usato in gravidanza.

#### Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti possono essere escreti nel latte materno e quindi LATANOPROST EG non deve essere usato nelle donne che allattano con latte materno oppure l'allattamento deve essere sospeso.

#### Fertilità

Non sono stati evidenziati effetti del latanoprost sulla fertilità maschile e femminile in studi animali (vedere paragrafo 5.3).

### **3.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di gocce può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non si è risolto.

### 3.8 Effetti indesiderati

#### a. Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse riguardano l'apparato oculare. In uno studio sulla sicurezza di latanoprost in aperto di 5 anni, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni avverse di tipo oculare sono generalmente transitori e compaiono al momento della somministrazione della dose.

#### b. Lista tabulata degli eventi avversi

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), 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 $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$
Infezioni e infestazioni				Cheratite erpetica* <sup>§</sup>	
Patologie del sistema nervoso			Mal di testa*; capogiri*		
Patologie dell'occhio	Aumentata pigmentazione dell'iride, iperemia congiuntivale di grado da lieve a moderato, irritazione oculare (bruciore, sensazione di sabbia, prurito, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo); alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'infoltimento)	Cheratite puntata, nella maggior parte asintomatica; blefarite; dolore oculare, fotofobia, congiuntivite*	Edema palpebrale, secchezza oculare, cheratite*, annebbiamento della vista, edema maculare incluso edema maculare cistoide*, uveite*	Iriti*, edema corneale*, erosione corneale, edema periorbitale, trichiasi*, distichiasi, ciste dell'iride* <sup>§</sup> , reazione cutanea localizzata delle palpebre, inscurimento della cute palpebrale, pseudopemfigoide della congiuntiva oculare* <sup>§</sup>	Modifiche periorbitali e della palpebra, che determinano un incavamento del solco palpebrale
Patologie cardiache			Angina, palpitazioni*		Angina instabile
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma*; dispnea*	Esacerbazione dell'asma	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico			Mialgia*; artralgia*		

e del tessuto connettivo					
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico*		

\* ADR segnalate nel post-marketing

§ frequenza ADR stimata usando "La regola del 3"

Casi di calcificazione della cornea sono stati segnalati molto raramente in associazione con l'uso di fosfati contenenti colliri in alcuni pazienti con cornee notevolmente danneggiate.

#### c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Non è fornita alcuna informazione.

#### d. Popolazione pediatrica

In due studi clinici a breve termine ( $\leq 12$  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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avvers>.

### 3.9 Sovradosaggio

A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale, non si conoscono altri effetti indesiderati oculari in caso di sovradosaggio di latanoprost.

In caso di ingestione accidentale di LATANOPROST EG 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 in volontari sani non ha indotto sintomi, ma una dose di 5,5-10 mcg/kg ha causato nausea, dolori addominali, capogiri, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Il latanoprost è stato somministrato per via endovenosa nella scimmia a dosi fino a 500 mcg/kg senza causare effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

Le somministrazioni endovenose di latanoprost nella scimmia sono state correlate a broncocostrizione transitoria. Tuttavia, latanoprost se applicato per via topica nell'occhio ad una dose sette volte superiore a quella usata in clinica, non induce broncocostrizione in pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

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

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni anti-glaucoma 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).

Gli studi fondamentali hanno dimostrato l'efficacia di latanoprost somministrato in monoterapia. Inoltre sono stati effettuati studi clinici in associazione. Questi includono studi che hanno evidenziato l'efficacia di latanoprost in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Gli 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'anidrasi carbonica somministrati per via orale (acetazolamide) e, almeno parzialmente, con agonisti colinergici (pilocarpina).

Gli 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.

Gli studi nella scimmia hanno dimostrato che latanoprost, somministrato a dosi cliniche, ha effetti nulli o trascurabili, 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 mediante fluoroangiografia. 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  $\leq 18$  anni è stata dimostrata in uno studio clinico di 12 settimane, in doppio cieco di latanoprost confrontato con timololo in 107 pazienti con diagnosi di ipertensione oculare e glaucoma pediatrico. Per i neonati è stata richiesta un'età gestazionale di almeno 36 settimane. I pazienti hanno assunto latanoprost 50 mcg/ml 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 (da 0 a < 3 anni, da 3 a < 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 da 0 a <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 da 0 a <1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati su bambini nati 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 (vedere tabella) ed è stato mantenuto per tutte le 12 settimane dello studio, come negli adulti.

**Tabella: riduzione della PIO (mmHg) alla 12a settimana per gruppo di trattamento attivo e per diagnosi al basale**

	<b>Latanoprost N=53</b>	<b>Timololo N=54</b>		
Media al basale (ES)	27.3 (0.75)	27.8 (0.84)		
Variazione alla 12a settimana rispetto alla media al basale † (ES)	-7.18 (0.81)	-5.72 (0.81)		
valore di <i>p</i> vs. timololo	0.2056			
	<b>GCP N=28</b>	<b>Non-GCP N=25</b>	<b>GCP N=26</b>	<b>Non-GCP N=28</b>
Media al basale (ES)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Variazione alla 12a settimana rispetto alla media al basale † (ES)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)

valore di <i>p</i> vs. timololo	0,6957	0.1317		
---------------------------------	--------	--------	--	--

ES = errore standard

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il latanoprost (p.m. 432.58) è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, che dopo reazione di idrolisi nella forma acida diventa biologicamente attivo.

Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e viene interamente idrolizzato durante il passaggio nell'umore acqueo.

Gli 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, il latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità di farmaco raggiungono il segmento posteriore.

In pratica non vi è metabolismo dell'acido di latanoprost nell'occhio. Il metabolismo avviene 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.

### *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 50 mcg/ml al giorno in ciascun occhio per un minimo di 2 settimane. L'esposizione sistemica all'acido di latanoprost è stata approssimativamente 2 volte maggiore nei bambini di età compresa tra 3 - <12 anni e 6 volte maggiore nei bambini di età < 3 anni rispetto agli adulti, ma è stato comunque mantenuto un ampio margine di sicurezza per la manifestazione di eventi avversi sistemici (vedere paragrafo 4.9). Nei gruppi di tutte le età il tempo medio necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica dopo la dose è stato pari a 5 minuti. L'emivita media di eliminazione plasmatica è stata breve (< 20 minuti), simile nei pazienti pediatrici e adulti, e non ha portato ad un accumulo di acido di latanoprost nel circolo sistemico in condizioni di stato stazionario.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità oculare e sistemica di latanoprost, è stata valutata 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. Alte dosi di latanoprost, circa 100 volte la dose clinica/kg di peso corporeo, somministrati nelle scimmie non anesteziate per via endovenosa, hanno dimostrato un aumento della frequenza respiratoria probabilmente indotta da broncocostrizione di breve durata. In studi nell'animale, latanoprost non ha evidenziato proprietà sensibilizzanti.

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

L'iperpigmentazione sembra essere determinata da una stimolazione della produzione di melanina nei melanociti stromali dell'iride; non sono state osservate alterazioni di tipo proliferativo. Il cambiamento del colore dell'iride può essere permanente.

Studi sulla tossicità oculare cronica hanno dimostrato che la somministrazione di 6 mcg/occhio/die di latanoprost può indurre un aumento della rima palpebrale. Questo effetto è reversibile e si verifica dopo somministrazione di dosi superiori alla dose clinica. Tale effetto non è stato riscontrato nell'uomo.

Il latanoprost è risultato negativo nei test di mutazione inversa nei batteri, di mutazione genica nel linfoma murino e nel test del micronucleo nel topo. Aberrazioni cromosomiche sono state osservate *in vitro* su linfociti umani. Effetti simili sono stati osservati con la prostaglandina F<sub>2α</sub>, una prostaglandina di origine naturale; ciò sta ad indicare che tali effetti sono classe-correlati.

Ulteriori studi di mutagenesi *in vitro/in vivo* nel ratto, su sintesi di DNA non programmata, hanno dato risultati negativi ed indicano che latanoprost non ha proprietà mutagene. Studi di carcinogenesi nel topo e nel ratto sono risultati negativi.

Studi nell'animale hanno dimostrato che latanoprost non ha effetto sulla fertilità maschile o femminile. In studi di tossicità embrionale nel ratto non è stata riscontrata tossicità embrionale con dosi di latanoprost (5,50 e 250 mcg/kg/die) per via endovenosa. Comunque latanoprost induce effetti letali per l'embrione nel coniglio alla dose di 5 mcg/kg/die e più.

La dose di 5 mcg/kg/die (circa 100 volte la dose clinica) ha causato tossicità embrionale e fetale significativa, caratterizzata da aumentata incidenza di riassorbimento ritardato, aborto e peso fetale ridotto.

Non è stato riscontrato alcun potenziale teratogeno.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato anidro, sodio cloruro, acqua purificata.

### **6.2 Incompatibilità**

Studi *in vitro* hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti thiomersal sono mescolati con latanoprost. Se vengono usati questi medicinali, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

### **6.3 Periodo di validità**

Periodo di validità: 24 mesi.

Periodo di validità dopo l'apertura: 4 settimane.

Dopo la prima apertura del flacone: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Dopo quattro settimane dalla prima apertura il medicinale deve essere gettato, anche se non utilizzato completamente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2° - 8°C).

Tenere il contenitore nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in LDPE con tappo a vite in HDPE.

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto 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**

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

LATANOPROST EG 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 1 Flacone da 2,5 ml AIC n. 039278015

LATANOPROST EG 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 3 Flaconi da 2,5 ml AIC n. 039278027



LATANOPROST EG 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 6 Flaconi da 2,5 ml AIC n. 039278039

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

7 Dicembre 2009

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco