

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost Mylan Generics 0,005% collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di collirio soluzione contengono 0,005 g di latanoprost. Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipiente(i):

Latanoprost Mylan Generics contiene benzalconio cloruro

Per una lista completa degli eccipienti, vedere la Sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione dell'elevata pressione intraoculare in pazienti con glaucoma ad angolo aperto ed ipertensione oculare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

La terapia raccomandata è di una goccia di collirio nell'occhio (o negli occhi) colpito(i) una volta al giorno. L'effetto ottimale si ottiene se Latanoprost Mylan Generics viene somministrato alla sera.

Non si deve superare la dose una volta al giorno perché è stato dimostrato che una somministrazione più frequente riduce l'effetto di abbassare la pressione intraoculare.

Se si omette una dose, il trattamento deve continuare con la dose successiva come di norma.

Come avviene con i colliri, per ridurre l'assorbimento sistemico, si consiglia di comprimere il sacco lacrimale all'angolo mediale (occlusione della punta) per un minuto. Questa manovra deve essere eseguita immediatamente dopo l'instillazione di ogni goccia.

Le lenti a contatto devono essere tolte prima dell'instillazione del collirio e possono essere reinserite dopo 15 minuti.

Se si usa più di un medicinale oftalmico per uso locale, i medicinali devono essere somministrati ad almeno 5 minuti di distanza.

Bambini

Non sono state accertate la sicurezza e l'efficacia del prodotto nei bambini. Pertanto Latanoprost Mylan Generics non è raccomandato per l'uso nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Nota ipersensibilità a qualche componente di Latanoprost Mylan Generics.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

Latanoprost Mylan Generics può cambiare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento bruno nell'iride. Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere informato della possibilità di un cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può determinare un'eterocromia permanente.

Questo cambiamento del colore dell'occhio è stato osservato prevalentemente in pazienti con iridi di colore misto, cioè celeste-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. La comparsa del cambiamento di colore avviene di solito nei primi 8 mesi di trattamento, raramente durante il secondo od il terzo anno e non è stato osservato dopo il quarto anno di trattamento. Il tasso di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce con l'andar del tempo ed è stabile per cinque anni. L'effetto di aumento della pigmentazione oltre i 5 anni non è stato valutato. In uno studio di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha avuto una pigmentazione dell'iride (vedere la sezione 4.8). Il cambiamento di colore dell'iride è lieve nella maggioranza dei casi e spesso non si osserva clinicamente. L'incidenza in pazienti con iride di colore misto andava dal 7 all'85% e le iridi di colore giallo-marrone avevano la massima incidenza. In pazienti con occhi omogeneamente celesti, non sono stati osservati cambiamenti e nei pazienti con occhi omogeneamente di colore grigio, verde o marrone il cambiamento è stato osservato raramente.

Il cambiamento di colore è dovuto all'aumento del contenuto di melanina nei melanociti stromali dell'iride e non ad un aumento del numero di melanociti. Tipicamente la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la periferia negli occhi malati, ma l'intera iride o parti dell'iride possono diventare più brunastri. Finora nelle sperimentazioni cliniche non è stato osservato alcun ulteriore aumento del pigmento dell'iride marrone dopo sospensione del trattamento che non è stato associato ad eventuali sintomi od alterazioni patologiche.

Né i nevi né le efelidi dell'iride sono stati interessati dal trattamento. In sperimentazioni cliniche non è stato osservato accumulo di pigmento nella rete trabecolare od altrove nella camera anteriore. In base all'esperienza clinica di 5 anni, non è stato dimostrato che l'aumento della pigmentazione dell'iride abbia conseguenze cliniche negative e Latanoprost Mylan Generics può essere continuato se si verifica una pigmentazione dell'iride.

Tuttavia, i pazienti devono essere controllati regolarmente e, se la situazione clinica lo giustifica, il trattamento può essere sospeso.

Si ha una limitata esperienza di casi di glaucoma ad angolo chiuso cronico, di glaucoma ad angolo aperto di pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario. Non si hanno esperienze nel glaucoma infiammatorio e nel glaucoma neovascolare, in affezioni oculari infiammatorie o nel glaucoma congenito.

Latanoprost Mylan Generics ha un effetto scarso o nullo sulla pupilla, ma non si ha esperienza negli attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso.

Pertanto si raccomanda di usare con cautela latanoprost collirio in queste affezioni fino a quando non si sarà raccolta una maggiore esperienza.

Si hanno dati limitati sull'impiego di latanoprost collirio durante il periodo peri-operatorio di chirurgici per la cataratta, pertanto Latanoprost Mylan Generics deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Si consiglia cautela quando si usa Latanoprost Mylan Generics in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con capsula posteriore del cristallino lacerata o lentine nella camera anteriore oppure in pazienti con noti fattori di rischio di edema maculare cistoide (vedere 4.8 Effetti indesiderati).

In pazienti con noti fattori predisponenti per irite/uveite, Latanoprost Mylan Generics può essere usato con cautela.

Non si hanno esperienze in pazienti affetti da asma grave od instabile. Pertanto questi pazienti devono essere trattati con cautela fino a quando non si disporrà di una sufficiente esperienza (vedere anche 4.8 Effetti indesiderati).

È stata osservata decolorazione della pelle periorbitale, nella maggioranza dei casi in pazienti giapponesi. L'esperienza raccolta finora dimostra che la decolorazione della pelle periorbitale non è permanente e, in alcuni casi, si è risolta continuando il trattamento.

Latanoprost può cambiare gradualmente le ciglia e le sopracciglia nell'occhio trattato e nelle aree circostanti; questi cambiamenti comprendono: aumento di lunghezza e di spessore, pigmentazione, numero di ciglia o di sopracciglia e crescita maldiretta delle ciglia. I cambiamenti delle ciglia sono reversibili alla sospensione del trattamento.

Latanoprost Mylan Generics contiene benzalconio cloruro che viene usato comunemente come conservante in preparati oftalmici. È stato segnalato che benzalconio cloruro può causare una cheratopatia puntata e/o una cheratopatia ulcerosa, può causare irritazione dell'occhio ed è noto che decolora le lenti a contatto morbide. È necessario un attento monitoraggio nell'uso frequente o prolungato di Latanoprost Mylan Generics in pazienti con occhio secco, oppure in affezioni in cui è compromessa la cornea. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro e devono essere tolte prima di applicare Latanoprost Mylan Generics, ma possono essere reinserite dopo 15 minuti (vedere la sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

4.5 Interazione con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione

4.5 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non è stata accertata la sicurezza di questo prodotto medicinale per l'impiego durante la gravidanza. Il prodotto può avere effetti farmacologici pericolosi sul corso della gravidanza, per il feto o il neonato.

Latanoprost Mylan Generics non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento:

Latanoprost ed i suoi metaboliti possono passare nel latte materno, pertanto Latanoprost Mylan Generics non deve essere usato da donne che allattano oppure l'allattamento deve essere sospeso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

In comune con altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di collirio può causare un transitorio offuscamento della visione.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento vengono elencate qui di seguito secondo il sistema d'organo ed in base alla frequenza assoluta. Le frequenze vengono definite molto frequenti ($\geq 1:10$); frequenti (da $\geq 1:100$ a $< 1:10$); non frequenti (da $\geq 1:1.000$ a $< 1:100$); rare (da $\geq 1:10.000$ a $< 1:1.000$); molto rare ($< 1:10.000$).

- **Disturbi oculari**

Molto frequenti: Aumentata pigmentazione dell'iride; iperemia congiuntivale da lieve a moderata, irritazione dell'occhio (bruciore come da presenza di sabbia nell'occhio, prurito, sensazione di puntura e di un corpo estraneo); cambiamenti delle ciglia e delle sopracciglia (aumento della

lunghezza e dello spessore, pigmentazione e del numero) (la grande maggioranza delle segnalazioni proviene dalla popolazione giapponese).

Frequenti: erosioni epiteliali puntate transitorie, in massima parte senza sintomi; blefarite; occhio dolente.

Non frequenti: edema palpebrale; occhio secco; cheratite; visione offuscata; congiuntivite

Rari: Irite/uveite; edema maculare; edema corneale sintomatico ed erosioni corneali; edema periorbitale; ciglia mal-dirette che talvolta provocano irritazione oculare; file di ciglia in più all'apertura delle ghiandole di Meibomio (distichiasi).

- **Disturbi cardiaci:**

Molto rari: aggravamento dell'angina in pazienti con malattia pre-esistente

- **Disturbi respiratori, toracici e mediastinici:**

Rari: asma; esacerbazione dell'asma e dispnea

- **Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo:**

Non frequenti: eruzione cutanea

Rari: reazione cutanea localizzata sulle palpebre; iscurimento della pelle palpebrale.

- **Disturbi generali e condizioni della sede di somministrazione:**

Molto rari: dolore toracico

L'esperienza dopo l'immissione in commercio di prodotti medicinali con lo stesso principio attivo comprende:

Disturbi del sistema nervoso:

Cefalea, vertigini.

Disturbi cardiaci:

Palpitazioni.

Disturbi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

Mialgie; artralgie.

Latanoprost Mylan Generics può causare un aumento della pigmentazione marrone dell'iride, prevalentemente in pazienti con iridi di colore misto (cioè blue-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone). Ciò è dovuto all'aumento del contenuto di melanina nei melanociti stromali dell'iride. In alcuni pazienti il cambiamento del colore dell'iride può essere permanente (vedere anche Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Edema maculare è stato segnalato molto raramente durante il trattamento con latanoprost collirio. Queste segnalazioni si sono verificate principalmente in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con capsula posteriore del cristallino lacerata o lentine nella camera anteriore oppure in pazienti con noti fattori di rischio di edema maculare cistoide (come la retinopatia diabetica e l'occlusione della vena retinica). Non si può escludere un'associazione fra l'uso di latanoprost collirio e l'edema maculare inesplicito (vedere anche 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

Sono stati segnalati rari casi di irite/uveite. La maggioranza dei pazienti in questi casi aveva dei fattori predisponenti per lo sviluppo di uveite/irite.

Sono stati segnalati rari casi di asma, di esacerbazione dell'asma e dispnea. Si ha una limitata esperienza in pazienti asmatici, ma non si è riscontrato che latanoprost influenzi la funzione polmonare quando è stato studiato in un piccolo numero di pazienti affetti da asma lieve trattati con steroidi e senza steroidi. Non si ha alcuna esperienza in pazienti affetti da asma grave od instabile e, pertanto, questi pazienti devono essere trattati con cautela fino a quando non si avrà una sufficiente esperienza.

4.9 Sovradosaggio

A parte l'irritazione oculare e l'iperemia congiuntivale, non si conoscono altri effetti collaterali oculari se latanoprost collirio viene somministrato a dose eccessiva.

Se Latanoprost Mylan Generics viene ingerito accidentalmente, possono essere utili le seguenti informazioni:

Un flacone contiene 125 microgrammi di latanoprost. Più del 90% viene metabolizzato durante il primo passaggio attraverso il fegato. L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani non ha indotto sintomi, ma una dose di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolore addominale, stordimento, stanchezza, vampate di calore e sudorazione. Nelle scimmie, latanoprost è stato infuso per via endovenosa a dosi fino a 500 microgrammi/kg senza effetti maggiori sul sistema cardiovascolare.

La somministrazione endovenosa di latanoprost nelle scimmie è stata associata a transitoria broncocostrizione. Tuttavia, in pazienti con lieve asma bronchiale, non è stata indotta broncocostrizione dal latanoprost somministrato localmente sugli occhi ad una dose sette volte superiore alla dose clinica.

Se si verifica un sovradosaggio di Latanoprost Mylan Generics, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Analoghi delle prostaglandine

Codice ATC: S 01 EE 01

Il principio attivo latanoprost, che è un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista selettivo del recettore del prostanoido FP che riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso di umore acqueo. La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia circa 3-4 ore dopo la somministrazione ed il massimo effetto è raggiunto dopo 8-12 ore. La riduzione di pressione è mantenuta per almeno 24 ore.

Studi eseguiti nell'animale e nell'uomo indicano che il principale meccanismo d'azione è l'aumentato deflusso uveosclerale, sebbene sia stato segnalato nell'uomo un certo aumento della facilità di deflusso (diminuita resistenza al deflusso).

Studi eseguiti nell'uomo hanno dimostrato che latanoprost collirio è efficace come monoterapia. Inoltre studi clinici che hanno esaminato l'uso di associazioni hanno dimostrato che latanoprost è efficace in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi eseguiti a breve termine (1 o 2 settimane) suggeriscono che l'effetto di latanoprost sia additivo in associazione con agonisti adrenergici (dipivalil-epinefrina), inibitori orali dell'anidraasi carbonica (acetazolamide) ed almeno parzialmente additivo con agonisti colinergici (pilocarpina).

Latanoprost non ha alcun effetto significativo sulla produzione di umore acqueo.

Non è stato accertato se latanoprost abbia qualche effetto sulla barriera tra sangue ed umore acqueo.

Studi eseguiti nelle scimmie hanno dimostrato che latanoprost non ha alcun effetto od ha solo effetti trascurabili sulla circolazione intraoculare se usato alla dose clinica. Tuttavia, durante il trattamento topico, si può verificare un'iperemia congiuntivale od episclerale da lieve a moderata.

Il trattamento cronico con latanoprost degli occhi di scimmie sottoposte ad estrazione extracapsulare del cristallino, non ha influenzato i vasi sanguigni retinici come risultava alla fluorangiografia.

Latanoprost non ha indotto perdita di fluoresceina nel segmento posteriore di occhi umani pseudofachici durante un trattamento di breve durata.

Non è risultato che latanoprost a dosi cliniche abbia significativi effetti farmacologici sul sistema cardiovascolare o respiratorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost (p.m. 432,58) è un profarmaco dell'estere isopropilico che, di per sé, è inattivo, ma, dopo idrolisi nell'acido di latanoprost, diventa biologicamente attivo.

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

Studi eseguiti nell'uomo indicano che la concentrazione di picco nell'umore acqueo viene raggiunta circa 2-3 ore dopo la somministrazione topica.

Dopo applicazione locale nelle scimmie, latanoprost si distribuisce principalmente nel segmento anteriore, nelle congiuntive e nelle palpebre. Solo piccolissime quantità del farmaco raggiungono il segmento posteriore.

Nell'occhio non avviene praticamente alcun metabolismo dell'acido di latanoprost. Il principale metabolismo avviene nel fegato. L'emivita nel plasma è di 17 minuti nell'uomo. Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato che i principali metaboliti, 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna attività biologica o solo una debole attività biologica e vengono escreti principalmente nell'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità oculare e la tossicità sistemica di latanoprost sono state studiate in numerose specie animali. Generalmente latanoprost è ben tollerato, con un margine di sicurezza fra la dose oculare e la tossicità sistemica di almeno 1000 volte. È stato dimostrato che dosi elevate di latanoprost, circa 100 volte la dose clinica/kg di peso corporeo, somministrate per via endovenosa a scimmie non anestetizzate, aumentano la frequenza respiratoria probabilmente come conseguenza di una broncocostrizione di breve durata. In studi eseguiti nell'animale, non è stato accertato se latanoprost abbia proprietà sensibilizzanti.

Nell'occhio, non sono stati riconosciuti effetti tossici con dosi fino a 100 microgrammi/occhio/die nel coniglio o nella scimmia (la dose clinica è di circa 1,5 microgrammi/occhio/die). Tuttavia nelle scimmie è stato dimostrato che latanoprost induce una maggiore pigmentazione dell'iride.

Il meccanismo dell'aumentata pigmentazione sembra essere la stimolazione della produzione di melanina nei melanociti dell'iride senza alterazioni proliferative. Il cambiamento di colore dell'iride può essere permanente.

In studi di tossicità cronica oculare, è stato anche dimostrato che la somministrazione di 6 microgrammi/occhio/die di latanoprost induce una maggiore rima palpebrale. Questo effetto è reversibile ed avviene a dosi superiori al livello di dose clinica. Questo effetto non è stato osservato nell'uomo.

Latanoprost è risultato negativo in test di mutazione inversa nei batteri, nella mutazione del gene nel linfoma del 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 presente in natura, e indicano che si tratta di un effetto di classe.

Altri studi di mutagenicità sulla sintesi del DNA in vitro/in vivo non programmata nei ratti sono risultati negativi ed indicano che latanoprost non ha una potenza mutagena. Studi di cancerogenicità nei topi e nei ratti sono risultati negativi.

Latanoprost non ha dimostrato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile in studi sull'animale. Nello studio di embriotossicità nel ratto, non è stata osservata alcuna embriotossicità a dosi endovenose (5, 50 e 250 microgrammi/kg/die) di latanoprost. Tuttavia, latanoprost induceva effetti embriofetali nel coniglio a dosi di 5 microgrammi/kg/die ed oltre.

La dose di 5 microgrammi/kg/die (circa 100 volte la dose clinica) ha causato una significativa tossicità embriofetale caratterizzata da aumentata incidenza di risposta tardiva e di aborto e da ridotto peso fetale.

Non è stato identificato alcun potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Cloruro di sodio

Fosfato di sodio monobasico

Fosfato bisodico anidro

Benzalconio cloruro

Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali contenenti tiomersale.

Se si usano questi farmaci, i colliri devono essere somministrati ad un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

Validità dopo l'apertura del contenitore: 4 settimane

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere in frigorifero (2°C- 8°C). Tenere il flacone nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

Dopo la prima apertura del contenitore, non tenerlo ad una temperatura superiore a 25°C ed usarlo entro 4 settimane.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità con applicatore contagocce e tappo a vite.

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

Confezioni: 1 flacone da 2,5 ml

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento <ed altri trattamenti>

Nessun requisito speciale.

Qualsiasi prodotto non impiegato o materiale di scarto dovrà essere smaltito in conformità ai requisiti locali

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

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

“0,005% collirio, soluzione” – 1 flacone da 2,5 ml AIC n. 038624019

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2010