RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LATACRIS 50 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:
5 mg di latanoprost 0,005 g
Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.
Eccipienti con effetti noti: Benzalconio cloruro 0,02% come conservante, tampone fosfato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
La soluzione è un liquido trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Adulti (inclusi pazienti anziani)
La terapia raccomandata è una goccia di LATACRIS una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare.
L'effetto ottimale si ottiene somministrando LATACRIS alla sera.
È opportuno non instillare LATACRIS più di una volta al giorno, in quanto è stato dimostrato che somministrazioni più frequenti diminuiscono l'effetto ipotensivo sulla pressione intraoculare.
In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare normalmente con la dose successiva.
Come con 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.
Modo di somministrazione
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 medicinali devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

Popolazione pediatrica:
LATACRIS può essere usato nei pazienti pediatrici con la stessa posologia consigliata per gli adulti. Non sono disponibili dati su bambini nati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane). I dati relativi al gruppo di pazienti di età < 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

LATACRIS 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 esempio blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Negli studi con latanoprost l'insorgenza del cambiamento avviene di solito entro i primi 8 mesi di trattamento, raramente durante il secondo od il terzo anno e non è stato riscontrato dopo il quarto anno di trattamento.
La percentuale di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce nel tempo ed è stabile per cinque anni. Non sono stati valutati gli effetti dell'aumentata pigmentazione dell'iride oltre i 5 anni. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, la pigmentazione dell'iride è stata riscontrata nel 33% dei pazienti (vedere par. 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 più alta 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. Tipicamente, la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può scurirsi tutta l'iride o parte di essa. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrato un ulteriore aumento nella pigmentazione marrone dell'iride.
Dati su studi clinici hanno dimostrato che il cambiamento di colore non è riferibile ad alcun sintomo o alterazioni patologiche.

Nevi o areole dell'iride non sono stati influenzati dal trattamento. Gli studi clinici non hanno evidenziato accumulo di pigmento nel trabecolato sclero-corneale o in qualsiasi altra parte della camera anteriore. Sulla base di un'esperienza clinica di 5 anni, l'aumento della pigmentazione dell'iride non ha mostrato determinare alcuna conseguenza di natura clinica negativa e la somministrazione di LATACRIS può essere continuata se si manifesta la pigmentazione dell'iride. I pazienti comunque devono essere controllati regolarmente e in caso il quadro clinico lo giustifichi, il trattamento con LATACRIS può essere interrotto.

Vi é un'esperienza limitata di LATACRIS nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza di LATACRIS nel glaucoma infiammatorio e neovascolare o in condizioni di infiammazione oculare.
LATACRIS non ha alcuno o lievi effetti sulla pupilla, ma non si ha esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Quindi, si deve usare cautela nell'impiego di LATACRIS in queste circostanze, finché non sarà osservata più esperienza.

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

LATACRIS deve esser usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica e deve essere evitato nei casi di cheratite da herpes simplex in fase attiva e nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente associata in modo specifico agli analoghi delle prostaglandine.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati riportati casi di edema maculare (vedere par. 4.8) soprattutto 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 la retinopatia diabetica e l'occlusione venosa retinica). LATACRIS deve essere usato con cautela in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore e in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide.

In pazienti con nota predisposizione a fattori di rischio per iriti/uveiti, LATACRIS può essere usato con cautela.

C'è una limitata esperienza in pazienti con asma, ma sono stati segnalati alcuni casi di esacerbazione di asma e/o dispnea dopo la commercializzazione. I pazienti asmatici devono quindi essere trattati con prudenza in attesa di sufficienti esperienze (vedere anche paragrafo 4.8).
È 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 é permanente e in qualche caso è reversibile mentre si continua il trattamento con LATACRIS.

Latanoprost può gradualmente modificare le ciglia e la peluria dell'occhio trattato e dell'area circostante; questi cambiamenti includono un aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'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.

LATACRIS contiene benzalconio cloruro che comunemente viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. E' 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 LATACRIS 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 LATACRIS e possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
I dati di sicurezza ed efficacia nel gruppo di pazienti con età inferiore ad 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere par. 5.1). Non sono disponibili dati su neonati nati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).
Nei bambini con età compresa tra 0 e 3 anni che sono affetti principalmente da GCP (glaucoma congenito primario), la chirurgia (per es. la trabeculotomia/goniotomia) resta il trattamento di prima linea.
Non sono stati ancora condotti studi di sicurezza a lungo termine nei bambini.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Popolazione pediatrica
Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza
Non è stata stabilita la sicurezza di questo medicinale in gravidanza. Esiste la possibilità di rischio farmacologico in corso di gravidanza, sia per il feto che per il neonato. Pertanto LATACRIS non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento
Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno e quindi LATACRIS non deve essere usato nelle donne che allattano o l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di collirio 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.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La maggioranza delle reazioni indesiderate riguarda il sistema oculare. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato la pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Le altre reazioni indesiderate oculari sono in genere transitorie e si manifestano alla somministrazione della dose.

b. Lista tabulata degli eventi avversi

Le reazioni indesiderate sono classificate in base alla frequenza come segue: molto comuni (≥1/10), comuni (≥1/100, <1/10), non comuni (≥1/1000, <1/100), rari (≥1/10.000, <1/1000) e molto rari <1/10.000), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000
Infezioni ed infestazioni				Cheratite erpetica*§	
Patologie del sistema nervoso			Mal di testa*; capogiri*		
Patologie dell'occhio	Iperpigmentazione dell'iride; iperemia congiuntivale di grado da lieve a moderato; irritazione oculare (bruciore, sensazione di sabbia, prurito, dolore puntorio e sensazione di corpo estraneo);	Cheratite puntata, per lo più 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; cisti dell'iride*§; reazione cutanea localizzata sulle palpebre; inscurimento della cute	Modifiche periorbitali e della palpebra, che determinano un incavamento del solco palpebrale

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000
	alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'infoltimento delle ciglia)			palpebrale; 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			Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie gastrointestinali			Nausea Vomito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia*; artralgia*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico*		

* Reazione avversa ai farmaci identificata post-marketing

§ Frequenza della reazione avversa ai farmaci stimata usando "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.

c. Descrizione degli eventi avversi selezionati
Nessuna informazione è disponibile.

d. Popolazione pediatrica

In due studi clinici a breve termine (< 12 settimane) che hanno coinvolto 93 (25 e 68) pazienti pediatrici il profilo di sicurezza è stato simile a quello negli adulti e non è stato identificato alcun evento avverso nuovo. I profili di sicurezza a breve termine in diversi sottogruppi pediatrici sono stati pure simili (vedere par. 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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di ingestione accidentale di LATACRIS 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 un dosaggio di 5,5-10 mcg/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 mcg/kg senza causare effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

Somministrazioni endovenose di latanoprost nella scimmia sono state correlate a broncocostrizione transitoria. Tuttavia, latanoprost, se applicato per via topica nell'occhio ad una dose 7 volte superiore a quella usata in clinica, non induce broncocostrizione in pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

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

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici - analoghi delle prostaglandine.
Codice ATC: S01EE01.

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo. La diminuzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia circa 3/4 ore dopo la somministrazione e raggiunge il massimo effetto dopo 8-12 ore. I valori raggiunti si mantengono 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 della facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso).

Studi pivotal hanno dimostrato l'efficacia di latanoprost somministrato in monoterapia.
Inoltre, sono stati effettuati studi clinici in associazione. Essi includono studi che evidenziano l'efficacia di latanoprost in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi a breve termine (1 o 2 settimane) indicano un effetto additivo di latanoprost se usato in associazione con agonisti adrenergici (dipivalil epinefrina), inibitori dell'anidrasi carbonica somministrati per via orale (acetazolamide) e, almeno parzialmente additivi con agonisti colinergici (pilocarpina).

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

Studi nella scimmia hanno dimostrato che latanoprost, somministrato a dosi cliniche, non ha alcuno o ha 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 nell'occhio della scimmia dopo estrazione extracapsulare del cristallino non ha influenzato il circolo ematico retinico come verificato fluoroangiograficamente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Popolazione pediatrica
L'efficacia di latanoprost nei pazienti pediatrici di età ≤ 18 anni è stata dimostrata in uno studio clinico 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 (0 <3 anni, 3 < 12 anni e da 12 a 18 anni di età) la riduzione media della PIO alla dodicesima settimana è stata simile nei due
gruppi trattati rispettivamente con latanoprost o con timololo.
Tuttavia i dati di efficacia relativi al gruppo di bambini di età compresa tra 0 <3 anni si riferiscono solo a 13 pazienti per latanoprost e non è stata mostrata una efficacia significativa nei 4 pazienti che rappresentavano il gruppo di età compresa tra 0 <1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati relativi a neonati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Le riduzioni di PIO nel sottogruppo affetto da glaucoma congenito/infantile primario (GCP) sono state simili nel gruppo trattato con latanoprost e nel gruppo trattato con timololo. Nel sottogruppo non-GCP (ad esempio nei casi di glaucoma giovanile ad angolo aperto, glaucoma afachico) sono stati osservati risultati simili a quelli osservati nel sottogruppo GCP.

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

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

	Latanoprost N=53		**Timololo N=54**	
Media al basale (ES)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Variazione alla 12° settimana rispetto alla media al basale†(ES)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
valore di p vs. timololo	0,2056			
	GCP N=28	**Non-GCP N=25**	**GCP N=26**	**Non- GCP N=28**
Media al basale (ES)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Variazione alla 12° 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 p vs. timololo	0,6957	0,1317		

ES: errore standard.
† Valori aggiustati sulla base del modello di analisi della covarianza (ANCOVA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost (p.m. 432,58) è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, che, dopo reazione di idrolisi nella forma acida, diventa biologicamente attivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.
Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica. Dopo instillazione locale nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità di farmaco raggiungono il segmento posteriore.
La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo principale si verifica 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
E '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 di latanoprost, al pari di quella sistemica, è stata valutata 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. Alti dosaggi di latanoprost circa 100 volte la dose clinica/kg di peso corporeo, somministrati nelle scimmie non anestetizzate per via endovenosa, hanno dimostrato un aumento della frequenza respiratoria probabilmente indotta da broncocostrizione di breve durata. 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, 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 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 $F_{2\alpha}$, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 da peso fetale ridotto.
Non è risultato nessun potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato (E339a)
Sodio fosfato dibasico anidro (E339b)
Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti tiomersal 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

Validità prima della prima apertura: 2 anni.
Validità dopo apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C), nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.
Dopo la prima apertura del flacone deve essere conservato a temperatura non superiore a 25°C e il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni: trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità con applicatore contagocce e tappo a vite.
Confezione da 1 flacone da 2,5 ml (corrispondenti a circa 80 gocce).

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna in particolare.
Prodotto residuo e materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NTC S.r.l. Via Luigi Razza, 3 - 20124 Milano

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

LATACRIS 50 microgrammi/ml collirio, soluzione – 1 flacone da 2,5 ml – AIC 038620011

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Data della prima autorizzazione: 25 Settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 24/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).