

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost.

100 ml di collirio contengono 0,005 g di latanoprost.

Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti: benzalconio cloruro 200 microgrammi/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e 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

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio o negli occhi affetti. L'effetto ottimale si ottiene se Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione si somministra alla sera.

Il dosaggio di Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione non deve superare una somministrazione 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.

Popolazione pediatrica

Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione 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 la sezione 5.1).

Metodo di somministrazione

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

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 del collirio 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (latanoprost) o a qualsiasi altro eccipiente elencato nella sezione 6.1.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni per l'uso

Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone nell'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 disomogeneo, 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 aperto sulla sicurezza, della durata di 5 anni, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere la sezione 4.8). Questo cambiamento del colore dell'iride, nella maggioranza dei casi è lieve e spesso non osservabile clinicamente. L'incidenza varia dal 7 all'85% in pazienti con iridi di colore disomogeneo 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. 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 determinare alcuna conseguenza di natura clinica negativa e la somministrazione di Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione 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 FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata con Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza con Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione nel glaucoma infiammatorio e neovascolare, in condizioni di infiammazione oculare o nel glaucoma congenito. Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione 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 FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione in queste circostanze, finché non si ottenga una maggior esperienza.

Sono disponibili dati limitati circa l'uso di Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione durante la fase peri-operatoria della chirurgia della cataratta. In questi pazienti Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione deve essere usato con cautela.

Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione deve essere usato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di cheratite erpetica, e deve essere evitato in casi di cheratite da herpes simplex attivo e nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente specificamente associata con analoghi delle prostaglandine.

Sono stati riportati casi di edema maculare (vedere la sezione 4.8), particolarmente 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 (come retinopatia diabetica e occlusione delle vene retiniche). Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione 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 noti per iriti/uveiti, Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione può essere usato con cautela.

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

E' stata osservata una alterazione della colorazione della cute periorbitale, la maggior parte delle segnalazioni è di 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 FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione.

Latanoprost può cambiare gradualmente ciglia e peluria degli occhi trattati e delle aree circostanti; 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.

Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione contiene benzalconio cloruro che è comunemente usato 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 è noto per decolorare le lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro e devono essere rimosse prima di applicare Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere la sezione 4.2 Posologia e modo- di somministrazione).

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza ed efficacia nel gruppo di pazienti di età inferiore a 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere la sezione 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi d'interazione non sono stati effettuati.

Sono stati riportati aumenti abnormi 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

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati riguardanti l'uso di latanoprost in donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati.

Esiste la possibilità di rischio farmacologico durante la gravidanza, sia per il feto che il neonato. Pertanto Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Latanoprost e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno e quindi Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione non deve essere usato nelle donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione sulla fertilità.

4.7 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 usare macchinari, fino a quando questo effetto non si è risolto.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli eventi avversi riguardano l'apparato oculare. In uno studio aperto sulla sicurezza di latanoprost della durata di 5 anni, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere la sezione 4.4). Altri eventi avversi di tipo oculare sono generalmente transitori e compaiono al momento della somministrazione della dose.

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

Classificazione Organo-Sistemica (SOC)	Frequenza	Evento avverso
<i>Infezioni e infestazioni:</i>	Non nota:	Cheratite erpetica.
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Molto comune:	Aumento della pigmentazione dell'iride, iperemia congiuntivale lieve o moderata, irritazione oculare (bruciore con sensazione di sabbia nell'occhio, prurito, irritazione e sensazione di corpo estraneo), alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero) la (maggior parte delle segnalazioni è nella popolazione giapponese).
	Comune:	Erosioni epiteliali puntate transitorie, in genere senza sintomi, blefarite, dolore oculare.
	Non comune:	Edema delle palpebre: secchezza oculare, cheratite, visione annebbiata, congiuntivite.
	Raro:	Irite/uveite (maggiormente in pazienti con fattori di predisposizione concomitanti), edema maculare, edema corneale sintomatico ed erosioni; edema periorbitale, alterata direzione delle ciglia che a volte causa irritazione oculare, nuove file di ciglia all'apertura delle ghiandole di Meibomio (distichiasi).
	Non nota:	Ciste dell'iride
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	Cefalea, capogiri.
<i>Patologie cardiache:</i>	Molto raro:	Aggravamento dell'angina in pazienti con malattia preesistente.
	Non nota:	Palpitazioni.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Rari:	Asma, riacutizzazione dell'asma e dispnea.
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non comune:	Eruzione cutanea.
	Raro:	Reazioni cutanee localizzate alle palpebre, inscurimento della cute palpebrale.
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non nota:	Mialgia, artralgia.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto raro:	Dolore toracico.

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 la sezione 5.1). Gli eventi avversi osservati con maggiore frequenza nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti sono stati: nasofaringite e piressia.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale, non si conoscono altri effetti indesiderati oculari in caso di sovradosaggio di Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio.

Trattamento

In caso d'ingestione accidentale di Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione possono essere utili le seguenti informazioni: un flacone contiene 125 microgrammi di latanoprost. Più del 90% è metabolizzato durante il primo passaggio nel fegato. L'infusione endovenosa di 3 microgrammi /kg in volontari sani ha prodotto concentrazioni plasmatiche medie 200 volte superiori a quelle nel corso del trattamento clinico e non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolori addominali, vertigini, 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 correlata 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 Latanoprost FDC Pharma 50 mcg/ml collirio, soluzione, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni anti-glaucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine.

Codice ATC: S01E E01.

Meccanismo d'azione

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).

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

Studi clinici registrativi hanno dimostrato l'efficacia di Latanoprost collirio, soluzione 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). 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).

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, 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 negli occhi delle scimmie che erano state sottoposte a estrazione extracapsulare del cristallino non ha influenzato il circolo ematico retinico come verificato mediante fluoroangiografia.

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 0,005% 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, 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 compresa tra 0 e < 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 12^a 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 ^a settimana 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 12 ^a 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

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 di latanoprost diventa biologicamente attivo.

Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo è 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 attiva di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo avviene principalmente nel fegato. Studi nell'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna o solo una moderata 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 0,005% 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 la sezione 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 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 microgrammi/occhio/die nel coniglio o nella scimmia (la dose clinica è approssimativamente di 1,5 microgrammi/occhio/die). Nella scimmia, comunque, latanoprost ha dimostrato di indurre un aumento della pigmentazione dell'iride.

Il meccanismo di aumento della pigmentazione sembra essere la stimolazione della produzione di melanina nei melanociti dell'iride senza 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 microgrammi/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_{2α}, una prostaglandina di origine naturale; ciò indica che tali effetti sono classe-correlati.

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

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

La dose di 5 microgrammi/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 teratogenico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro

Sodio Cloruro

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato bibasico anidro

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Studi *in vitro* hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti tiomersal sono mescolate con Latanoprost FDC Pharma 50 microgrammi/ml collirio, soluzione. Se questi farmaci vengono usati, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Prima della prima apertura: 2 anni

Dopo la prima apertura del flacone: 4 settimane

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Dopo la prima apertura del flacone: non conservare a temperatura superiore ai 25°C e usare entro 4 settimane.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone in LDPE (5 ml) con tappo contagocce che comprende un tappo a vite color turchese in LDPE che copre un ugello in LDPE con protezione antipolvere a prova di manomissione, che chiude ermeticamente il tappo del flacone.

Ogni flacone in LDPE 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 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

La protezione antipolvere a prova di manomissione deve essere rimossa prima dell'uso. Qualsiasi prodotto medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FDC Pharma

Unit 6 Fulcrum 1, Solent Business Park, Solent Way, Whiteley, Fareham, Hampshire,
PO15 7FE

Regno Unito

Tel: +44 (0) 1489 565222

Fax: +44 (0) 1489 565222

E-mail: fdcil@btconnect.com

8. NUMERO DELLE'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040895017 "50 microgrammi/ml collirio, soluzione" 1 flacone in LDPE da 2,5 ml

040895029 "50 microgrammi/ml collirio, soluzione" 3 flaconi in LDPE da 2,5 ml

040895031 "50 microgrammi/ml collirio, soluzione" 6 flaconi in LDPE da 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n 172/2013 del 12/02/2013 GU n 15 del 01/03/2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-