

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost ratiopharm Italia 50 microgrammi/ml collirio, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di collirio contiene 50 microgrammi di latanoprost.

Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipiente con effetti noti: benzalconio cloruro 0,2 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è praticamente un liquido chiaro ed incolore.

pH 6,4-7,0.

Osmolalità: 240-290 mOsm/kg.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti pediatrici con elevata pressione intraoculare e glaucoma infantile.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani):

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

Il dosaggio di Latanoprost ratiopharm Italia 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.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

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 ad almeno cinque minuti di distanza l'uno dall'altro.

Popolazione pediatrica

Latanoprost ratiopharm Italia 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).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. 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 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 in aperto sulla sicurezza, 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 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 è stato osservato un cambiamento 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 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 utilizzato con attenzione in pazienti che hanno manifestato cheratite erpetica, e deve essere evitato in caso di cheratite da *herpes simplex* e in pazienti che hanno manifestato cheratite erpetica ricorrente specificatamente 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 e 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 noti per iriti/uveiti, latanoprost può essere usato con cautela.

L'esperienza relativa a pazienti con asma è limitata, ma dall'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, e 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.

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.

Benzalconio cloruro

Latanoprost ratiopharm Italia contiene benzalconio cloruro che è generalmente utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici.

Il benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può alterare il colore delle lenti a contatto. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione di questo medicinale, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti.

Il benzalconio cloruro può anche causare irritazione oculare, specialmente nei pazienti affetti da secchezza oculare o disordini della cornea (lo strato chiaro nella parte anteriore dell'occhio). Se i pazienti avvertono una sensazione anomala nell'occhio, bruciore o dolore agli occhi dopo l'uso di questo medicinale, devono contattare il medico.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza ed efficacia nel gruppo di pazienti di età inferiore a 1 anno (4 pazienti) sono molto limitati (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati su neonati nati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Nei bambini 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

Non sono disponibili dati definitivi di interazioni farmacologiche.

Sono stati riportati 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

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Negli studi animali non è stato evidenziato alcun effetto di latanoprost sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3)

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

Analogamente ad altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione delle gocce di collirio può causare un transitorio offuscamento della vista. Pertanto, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino alla risoluzione di tale situazione.

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

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

b. Lista tabulata degli eventi avversi

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 $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	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 $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$
Infezioni e infestazioni				Cheratite erpetica*§	
Patologie del Sistema nervoso			Mal di testa*; capogiro*		

Patologie dell'occhio	Iperpigmentazione dell'iride; iperemia congiuntivale di grado da lieve a moderato; irritazione oculare (bruciore, sensazione di sabbia, prurito, dolore pungente e sensazione di corpo estraneo); alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero delle ciglia)	Cheratite puntata, nella maggior parte dei casi asintomatica; blefarite; dolore oculare; fotofobia; congiuntivite*	Edema della palpebra; occhio secco; cheratite*; visione offuscata; edema maculare compreso edema maculare cistoide*; uveite*	Irite*; edema corneale*; erosione della cornea; edema periorbitale; trichiasi*; distichiasi; cisti dell'iride*§; reazione cutanea localizzata sulle palpebre; oscuramento della pelle palpebrale; pseudopemfigoide della congiuntiva oculare *§	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 di asma	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia*; artralgia*		

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico*		
--	--	--	------------------	--	--

*ADR identificate nel post-marketing

§ Frequenza delle ADR stimata usando “La Regola del 3”

Sono stati segnalati molto raramente casi di calcificazione della cornea in associazione con l'uso dei fosfati che contengono le gocce oculari in alcuni pazienti con cornee notevolmente danneggiate.

c. Descrizione di 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 osservato negli adulti e non è stato identificato alcun evento avverso nuovo. Anche i profili di sicurezza a breve termine in diversi sottogruppi pediatrici sono stati 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

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

In caso di ingestione accidentale di latanoprost 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, stanchezza, 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. Comunque, latanoprost applicato per via topica nell'occhio ad una dose 7 volte superiore a quella usata nella pratica clinica non ha indotto 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

Gruppo farmacoterapeutico: preparazioni anti-glucoma e miotici, analoghi delle prostaglandine.

Codice ATC: S01E E01.

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo. La diminuzione della pressione intraoculare 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).

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). 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'anidraasi carbonica somministrati per via orale (acetazolamide) e, almeno parzialmente, con agonisti colinergici (pilocarpina).

Prove cliniche 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 nell'occhio della scimmia dopo 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, su latanoprost confrontato con timololo in 107 pazienti con diagnosi di ipertensione oculare e glaucoma infantile. 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 (vedere tabella) 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 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 ^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 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 a forma acida diventa biologicamente attivo.

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

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.

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 in modelli animali 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 trattati con latanoprost 50 mcg/ml è stata somministrata una goccia 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. Altri 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 stromali 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_{2α}, 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 fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato bibasico anidro

Cloruro di sodio

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 farmaci, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità: 2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

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

Dopo la prima apertura del flacone: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Dopo quattro settimane dalla prima apertura il flacone deve essere gettato, anche se non utilizzato completamente.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone in LDPE con tappo a vite in HPDE.

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

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"50 mcg/ml Collirio" 1 Flacone Ldpe Da 2,5 ml AIC 039468018

"50 mcg/ml Collirio" 3 Flaconi Ldpe Da 2,5 ml AIC 039468020

"50 mcg/ml Collirio" 6 Flaconi Ldpe Da 2,5 ml AIC 039468032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO