

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost Zentiva 0,005% collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio, soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost.

Una goccia contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti con effetto noto: benzalconio cloruro 0,2 mg/ml, sodio fosfato monobasico monoidrato 4,60 mg/ml e sodio fosfato dibasico anidro 4,74 mg/ml (tamponi fosfato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione incolore, inodore, praticamente chiara, praticamente libera da particelle.

pH 6,5 – 6,9

Osmolalità 250 – 300 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata (PIO)

- in pazienti adulti (inclusi pazienti anziani) con glaucoma ad angolo aperto ed in pazienti con ipertensione oculare;
- in pazienti pediatrici con elevata PIO e con glaucoma pediatrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi pazienti anziani)

La terapia raccomandata consiste in una goccia al giorno nell'occhio(i) da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando Latanoprost Zentiva alla sera.

La dose di Latanoprost Zentiva non deve superare una volta al giorno in quanto è stato dimostrato che somministrazioni più frequenti diminuiscono l'effetto ipotensivo sulla PIO.

In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare normalmente con la dose successiva.

Popolazione pediatrica

Latanoprost Zentiva può essere usato nei pazienti pediatrici con la stessa posologia consigliata per gli adulti. Non sono disponibili dati su neonati prematuri (con età gestazionale inferiore a 36 settimane). I dati relativi al gruppo di pazienti di età < 1 anno (4 pazienti) sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

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 medicinale oftalmico ad uso topico, i medicinali devono essere somministrati almeno cinque minuti uno dall'altro.

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

Questo cambiamento di colore degli occhi è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, per esempio, blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. In studi condotti su latanoprost, l'insorgenza del cambiamento avviene solitamente entro i primi 8 mesi di trattamento, raramente durante il secondo o terzo anno e non è stato accertato dopo il quarto anno di trattamento. Il tasso di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce con il tempo e rimane stabile per cinque anni. L'effetto di aumento della pigmentazione oltre i cinque anni non è stato valutato. 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 4.8). Il cambiamento di colore dell'iride risulta lieve nella maggior parte dei casi e, spesso, non rilevante clinicamente. L'incidenza in pazienti con iride di colore disomogeneo oscillava da 7 a 85%, risultando più elevata in pazienti con iride di colore giallo-marrone. Nessuna alterazione è stata riscontrata 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 di melanociti. Di solito, la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma tutto l'iride o settori di esso possono diventare di colore marrone. Dopo sospensione del trattamento, non è stato osservato alcun ulteriore incremento della pigmentazione marrone dell'iride. Gli studi clinici fino ad oggi disponibili, hanno dimostrato che il cambiamento di colore non è riferibile ad alcun sintomo o alterazione patologica.

Né nevi né areole dell'iride 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 5 anni di esperienza clinica, l'aumento della pigmentazione dell'iride non ha dimostrato di avere conseguenze negative dal punto di vista clinico e la somministrazione di Latanoprost Zentiva può essere continuata anche se si manifesta pigmentazione dell'iride. Comunque, i pazienti devono essere monitorati regolarmente ed in caso di peggioramento del quadro clinico, il trattamento con Latanoprost Zentiva può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata sull'uso di latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza sull'uso di latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare o in condizioni di infiammazione oculare. Latanoprost Zentiva non ha alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non esiste sufficiente esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si raccomanda pertanto cautela nell'impiego di Latanoprost Zentiva in queste circostanze, finché la casistica non sarà opportunamente ampliata.

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

Latanoprost Zentiva deve essere usato con cautela nei pazienti con un'anamnesi di cheratite erpetica, e deve essere evitato in caso di cheratite attiva causata da Herpes simplex, in pazienti con un'anamnesi di cheratite erpetica ricorrente specificamente associata con analoghi delle prostaglandine.

Casi di edema maculare (vedere paragrafo 4.8) si sono verificati principalmente in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o con lenti in camera anteriore, o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare cistoide (come retinopatia diabetica ed occlusione venosa retinica).

Si raccomanda cautela nell'uso di Latanoprost Zentiva 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.

Nei pazienti con fattori di rischio noti per iriti/uveiti, Latanoprost Zentiva può essere usato con cautela.

Esiste una limitata esperienza relativa a pazienti con asma, ma nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati alcuni casi di esacerbazione di asma e/o dispnea. I pazienti asmatici devono quindi essere trattati con prudenza in attesa di sufficiente esperienza, vedere anche paragrafo 4.8.

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

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

Uso di lenti a contatto

Latanoprost Zentiva contiene benzalconio cloruro che di solito viene utilizzato come conservante nei medicinali 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 di usare questo medicinale e possono essere riapplicate di nuovo dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Benzalconio cloruro

Dai limitati dati disponibili non ci sono differenze nel profilo di eventi avversi nei bambini rispetto agli adulti. Ad ogni modo generalmente gli occhi dei bambini reagiscono in maniera più marcata rispetto agli occhi degli adulti. L'irritazione nei bambini può quindi interferire con l'aderenza alla terapia.

È stato segnalato che il benzalconio cloruro è causa di irritazione oculare, sintomi di secchezza oculare e può intaccare lo strato protettivo e la superficie della cornea. Si richiede cautela nei pazienti che soffrono di secchezza oculare e nei pazienti con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

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 prematuri (con età gestazionale inferiore a 36 settimane).

Nei bambini di età compresa tra 0 e 3 anni che sono affetti principalmente da glaucoma congenito primario (GCP), 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 risultati conclusivi per valutare l'interazione del farmaco.

Sono stati segnalati casi di innalzamento paradossale della IOP in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto non è raccomandata la somministrazione di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di questo medicinale in donne in stato di gravidanza non è stata accertata. Esiste la possibilità di rischio farmacologico in corso di gravidanza, sia per il feto che per il neonato. Pertanto Latanoprost Zentiva non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

Non è stato riscontrato alcun effetto di latanoprost sulla fertilità maschile e femminile negli studi su animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Latanoprost Zentiva altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di gocce oculari può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non si è risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Infezioni e infestazioni</i>	<i>Raro</i>	Cheratite erpetica ^{1,2} .
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Non comune</i>	Cefalea ¹ ; capogiri ¹ .
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Molto comune</i>	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); alterazioni delle ciglia e della peluria della palpebra (aumento nell'allungamento, ispessimento, pigmentazione e infoltimento delle ciglia).
	<i>Comune</i>	Cheratite puntata, nella maggior parte dei casi

		asintomatica; blefarite; dolore oculare; fotofobia; congiuntivite ¹ .
	<i>Non comune</i>	Edema palpebrale: secchezza oculare; cheratite ¹ ; annebbiamento della vista; edema maculare che comprende edema maculare cistoide ¹ , uveite ¹ .
	<i>Raro</i>	Iriti ¹ ; edema corneale ¹ ; erosione corneale; edema periorbitale ¹ ; trichiasi; distichiasi; cisti dell'iride ^{1,2} ; reazione cutanea localizzata sulle palpebre; inscurimento della cute palpebrale; pseudopenfigoide della congiuntiva dell'occhio ^{1,2} .
	<i>Molto raro</i>	Alterazioni periorbitali e della palpebra che determinano un approfondimento del solco della palpebra.
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Non comune</i>	Angina; palpitazioni ¹ .
	<i>Molto raro</i>	Angina instabile.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Non comune</i>	Asma ¹ ; dispnea ¹ .
	<i>Raro</i>	Esacerbazione dell'asma.
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	<i>Non comune</i>	Nausea, vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Non comune</i>	Eruzione cutanea.
	<i>Raro</i>	Prurito.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>Non comune</i>	Mialgia ¹ ; atralgia ¹ .
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<i>Non comune</i>	Dolore toracico ¹ .

¹ ADR identificato post-marketing.

² Frequenza ADR stimato utilizzando "La regola del 3".

Tamponi fosfato

Molto raramente sono stati segnalati casi di calcificazione della cornea in associazione all'impiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nessuna informazione è disponibile.

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. Anche i profili di sicurezza a breve termine nei 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento

In caso di ingestione accidentale di Latanoprost Zentiva 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 non ha indotto sintomi, ma una dose 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 dosi fino a 500 microgrammi/kg senza causare effetti importanti sul sistema cardiovascolare.

La somministrazione endovenosa di latanoprost nella scimmia è stata associata a broncocostrizione transitoria. Tuttavia, latanoprost, se applicato per via topica nell'occhio ad una dose 7 volte superiore alla dose clinica, non induce broncocostrizione in pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

In caso di sovradosaggio di Latanoprost Zentiva, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, 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 IOP aumentando il deflusso dell'umore acqueo. La diminuzione della IOP inizia nell'uomo circa tre/quattro ore dopo la somministrazione e raggiunge il massimo effetto dopo 8/12 ore. L'abbassamento 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 uveo-sclerale, anche se è stato segnalato nell'uomo un aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso).

Studi pivotali hanno dimostrato l'efficacia di latanoprost somministrato in monoterapia. Inoltre sono stati effettuati studi clinici in associazione.

Essi 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 additivo 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 nessuno, se non 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 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 ricevuto latanoprost 50 $\mu\text{g/ml}$ 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 PIO rispetto al basale alla dodicesima settimana dello studio. Le riduzioni medie della PIO sono state simili nei gruppi trattati con latanoprost o timololo. Nei gruppi studiati di tutte le età (da 0 a <3 anni, da 3 a <12 anni e da 12 a 18 anni di età) la riduzione media della PIO alla dodicesima settimana è stata simile nei due gruppi trattati rispettivamente con latanoprost o con timololo. Tuttavia, i dati di efficacia relativi al gruppo di età compresa tra 0 e <3 anni si riferiscono solo a 13 pazienti per latanoprost e non è stata rilevata una efficacia significativa nei 4 pazienti che rappresentavano il gruppo di età compresa tra 0 e <1 anno nello studio clinico pediatrico. Non sono disponibili dati relativi a neonati pretermine (con età gestazionale inferiore a 36 settimane). Le riduzioni della PIO tra i soggetti affetti da 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 13^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

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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.

Biotrasformazione e eliminazione

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il fegato è la sede principale della metabolizzazione. 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 una debole attività biologica e sono escreti soprattutto nell'urina.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica in aperto relativo alla concentrazione plasmatica dell'acido di latanoprost su 22 soggetti adulti e 25 pazienti pediatriche (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 µg/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 e <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 pediatriche 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 e tossicità sistemica di almeno 1.000 volte. Alte dosi 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.

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.

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 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 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 da peso fetale ridotto.

Non è risultato nessun potenziale teratogeno.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico anidro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato la formazione di un precipitato quando 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: 36 mesi.

Periodo di validità dopo apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 - 8°C).

Conservare il flacone nella confezione originale, per tenerlo al riparo dalla luce.

Dopo prima apertura del flacone: non conservare a temperatura superiore a 25°C ed utilizzare entro quattro settimane.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone (5 ml) contagocce di polietilene, tappo a vite, chiusura di sicurezza trasparente in polietilene.

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

Confezioni: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 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

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

1 flacone da 2,5 ml	AIC n. 039974011
3 flaconi da 2,5 ml	AIC n. 039974023
6 flaconi da 2,5 ml	AIC n. 039974035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Febbraio 2011

Data del rinnovo più recente: 22 Dicembre 2014

10. DATA REVISIONE DEL TESTO