

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.

Eccipienti: benزالconio cloruro 0,2 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è 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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata negli adulti (inclusi i pazienti 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.

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.

Bambini:

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite. Pertanto l'uso di Latanoprost ratiopharm Italia nei bambini non è raccomandato.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità a latanoprost, benزالconio cloruro o a qualsiasi altro eccipiente.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Latanoprost ratiopharm Italia 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 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 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 ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia deve essere usato con cautela.

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 ratiopharm Italia 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 ratiopharm Italia 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. Per tanto i pazienti asmatici devono essere trattati con cautela in attesa di sufficiente esperienza, vedere anche paragrafo 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.

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.

Il medicinale contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione ed attendere almeno 15 minuti prima di reinserirle (vedere paragrafo 4.2). Benzalconio cloruro è noto per alterare il colore delle lenti a contatto morbide. E' stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica e può causare irritazione oculare. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Latanoprost ratiopharm Italia frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono disponibili dati conclusivi di interazioni del medicinale.

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.

4.6. 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 il neonato. Pertanto Latanoprost ratiopharm Italia non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di gocce può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista.

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 paragrafo 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 comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e molto rari ($< 1/10.000$). Le frequenze degli eventi riportati dopo la commercializzazione non sono note.

<i>Patologie cardiache:</i>	
Molto raro:	Aggravamento dell'angina in pazienti con malattia pre-esistente
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Molto comuni.	Aumento delle pigmentazione dell'iride, iperemia congiuntivale lieve o moderata, irritazione oculare (bruciore con sensazione di sabbia nell'occhio, prurito, sensazione puntoria e di corpo estraneo), alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero) (maggiormente nella popolazione giapponese)
Comuni:	Erosioni epiteliali puntate transitorie, in genere senza sintomi; blefarite; dolore oculare
Non comuni:	Edema delle palpebre; secchezza oculare, cheratite, visione annebbiata, congiuntivite
Rari:	Irite/uveite (maggiormente in pazienti con fattori di predisponesti 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)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	

Rari:	Asma, riacutizzazioni dell'asma e dispnea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Non comuni:	Rash cutaneo
Rari:	Reazioni cutanee localizzate alle palpebre, inscurimento delle cute palpebrale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto raro:	Dolore toracico
<i>Vi sono stati rapporti spontanei addizionali successivi alla commercializzazione</i>	
Frequenza non nota	<i>Patologie del sistema nervoso:</i> cefalea, capogiri. <i>Patologie cardiache:</i> palpitazioni. <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i> Mialgia; artralgia

4.9. Sovradosaggio

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

In caso di ingestione accidentale di Latanoprost ratiopharm Italia 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, vertigini, 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 Latanoprost ratiopharm Italia, il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: S01E E01.

Il principio attivo latanoprost, un analogo della prostaglandina F2 α 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 ratiopharm Italia 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'anidasi 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.

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.

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. 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 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 F2 α , 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 mescolate 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: 24 mesi

Periodo di validità dopo l'apertura: 4 settimane.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Dopo la prima apertura del contenitore: non conservare a temperatura superiore ai +25°C. Dopo quattro settimane dalla prima apertura il medicinale 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

ratiopharm Italia s.r.l Viale Monza 270, 20128 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Esterminazione n 1586/2010 del 25/02/2010 GU . 61 del 15 Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO