



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LASTAFRY 50 microgrammi/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 50 microgrammi di latanoprost.
Una goccia di soluzione contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 25 mg di macrogolglicerolo idrossistearato 40 (vedere paragrafo 4.4)
Ogni mL di soluzione contiene 6.35 mg di fosfati.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione acquosa, limpida, incolore, priva di particelle visibili.

pH: 5,5-6,5
Osmolalità: 260 mOsm/Kg \pm 10%

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 glaucoma pediatrico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani)

La terapia raccomandata è una goccia di collirio una volta al giorno nell'occhio/negli occhi da trattare. L'effetto ottimale si ottiene somministrando LASTAFRY la sera.

Non si deve somministrare LASTAFRY più di una volta al giorno in quanto è stato dimostrato che somministrazioni più frequenti diminuiscono l'effetto ipotensivo sulla pressione intraoculare.

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

Popolazione pediatrica

LASTAFRY collirio 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).

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 goccia.

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'instillazione del collirio e possono essere riapplicate dopo 15 minuti.

Se viene usato più di un medicinale oftalmico per uso topico, i medicinali devono essere somministrati ad almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

LASTAFRY collirio è una soluzione sterile che non contiene conservanti.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 un cambiamento permanente del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare eterocromia permanente.

Questo cambiamento di colore dell'occhio è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore misto, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Negli studi con latanoprost, l'insorgenza del cambiamento avviene di solito entro i primi 8 mesi di trattamento, raramente durante il secondo o il terzo anno, e non è stato riscontrato dopo il quarto anno di trattamento. La percentuale di progressione della pigmentazione dell'iride diminuisce nel tempo ed è stabile per cinque anni. Non è stato valutato l'effetto dell'aumentata pigmentazione oltre i cinque anni. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, la pigmentazione dell'iride è stata riscontrata nel 33% dei pazienti (vedere paragrafo 4.8). Nella maggioranza dei casi il cambiamento del colore dell'iride è lieve e spesso non osservabile clinicamente. L'incidenza varia dal 7 all'85% in pazienti con iridi di colore misto, con la più alta incidenza in pazienti con iridi giallo-marrone. Non è stato riscontrato alcun cambiamento in pazienti con occhi di colore omogeneo blu, sono stati riscontrati cambiamenti solo raramente in pazienti con occhi di colore omogeneo grigio, verde o marrone.

Il cambiamento di colore è dovuto ad un aumento della melanina contenuta nei melanociti dello stroma dell'iride e non ad un aumento del numero dei melanociti. Tipicamente, la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può scuirsi tutta l'iride o parte di essa. Dopo la sospensione del trattamento non si è riscontrato un ulteriore aumento nella pigmentazione marrone dell'iride. Dati su studi clinici hanno dimostrato che questo fenomeno non è associato ad alcun sintomo o ad alterazioni patologiche.

Nei 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 alcuna conseguenza di natura clinica negativa e la somministrazione di latanoprost può essere continuata se si manifesta la pigmentazione dell'iride. Tuttavia, i pazienti devono essere controllati regolarmente e, qualora il quadro clinico lo giustifichi, il trattamento con latanoprost può essere interrotto.

Vi è un'esperienza limitata di latanoprost nel glaucoma cronico ad angolo chiuso, in pazienti pseudofachici con glaucoma ad angolo aperto e nel glaucoma pigmentario. Non c'è esperienza di latanoprost nel glaucoma infiammatorio e neovascolare o in condizioni di infiammazione oculare. Latanoprost non ha alcuno o lievi effetti sulla pupilla, ma non si ha esperienza in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Quindi, si raccomanda cautela nell'impiego di LASTAFRY in queste circostanze, finché non vi siano più esperienze.

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

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

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

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

C'è una limitata esperienza in pazienti con asma, ma sono stati segnalati alcuni casi di esacerbazione di asma e/o dispnea dopo la commercializzazione. I pazienti asmatici devono quindi essere trattati con prudenza in attesa di sufficienti esperienze, vedere anche paragrafo 4.8.

È stata osservata una discolorazione della cute periorbitale, con la 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 un aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'infoltimento delle ciglia o della peluria e la crescita di ciglia con orientamento anomalo. I cambiamenti delle ciglia sono reversibili con la sospensione del trattamento.

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 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. La sicurezza a lungo termine nei bambini non è stata stabilita.

Eccipienti:

LASTAFRY contiene macroglicerolo idrossistearato 40 che può provocare reazioni cutanee.

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 pressione intraoculare in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto la somministrazione di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine non è raccomandata.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati svolti soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di latanoprost durante la gravidanza nella specie umana non è stata accertata. Esiste la possibilità di rischio farmacologico sul decorso della gravidanza, sia per il feto che il neonato. Pertanto LASTAFRY non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Analogamente agli altri preparati per uso oftalmico, l'instillazione di collirio può causare un senso di annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non si è risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggioranza delle reazioni avverse riguardano il sistema oculare. In uno studio in aperto 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.

Elenco tabulato 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$
Infezioni ed infestazioni				Cheratite erpetica*§	
Patologie del sistema nervoso			Cefalea*; capogiro*		

<i>Patologie dell'occhio</i>	Aumentata pigmentazione 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 (aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'infoltimento)	Cheratite puntata, nella maggior parte asintomatica; blefarite; dolore oculare; fotofobia; congiuntivite*	Edema palpebrale; secchezza oculare; cheratite*; annebbiamento della vista; edema maculare compreso edema cistoide maculare*; uveite*	Irite*; edema corneale*; erosione corneale; edema periorbitale; trichiasi*; distichiasi; ciste dell'iride*§; reazione cutanea localizzata sulle palpebre; imbrunimento della cute palpebrale; pseudopemfigoide della congiuntiva oculare*§	Modifiche periorbitali e della palpebra, che determinano un incavamento del solco palpebrale
<i>Patologie cardiache</i>			Angina; palpitazioni*		Angina instabile
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Asma*; dispnea*	Esacerbazione dell'asma	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			Eruzione cutanea	Prurito	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			Mialgia*; artralgia*		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			Dolore toracico*		

*ADR identificata dopo la commercializzazione

§Frequenza della ADR stimata usando la "Regola del 3"

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione corneale in associazione all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con significativi danni corneali

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Non è fornita alcuna informazione.

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 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 l'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 LASTAFRY 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 provocato concentrazioni plasmatiche medie 200 volte superiori a quelle osservate durante il trattamento clinico e non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 microgrammi /kg ha causato nausea, dolori addominali, capogiri, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Latanoprost è stato somministrato per via endovenosa nella scimmia a dosaggi fino a 500 microgrammi /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 sette volte superiore a quella usata in clinica, non induce broncocostrizione in pazienti affetti da asma bronchiale moderata.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiglaucoma e miotici, analoghi della prostaglandina, codice ATC: S01EE01

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

Studi pivotali hanno dimostrato l'efficacia di latanoprost somministrato in monoterapia. Inoltre sono stati effettuati studi clinici in associazione. Essi includono studi che evidenziano l'efficacia di latanoprost in associazione con antagonisti beta-adrenergici (timololo). Studi a breve termine (1 o 2 settimane) indicano un effetto additivo di latanoprost se usato in associazione con agonisti adrenergici (dipivalil epinefrina), inibitori orali dell'anidraasi carbonica (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 alcuno o ha trascurabili effetti sulla circolazione sanguigna intraoculare. Può comunque verificarsi lieve o moderata iperemia congiuntivale o episclerale durante il trattamento topico.

Il trattamento cronico con latanoprost nell'occhio della scimmia dopo estrazione extracapsulare della lente non ha influenzato il circolo ematico retinico 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 50 microgrammi/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 12^a settimana dello studio. Le riduzioni medie della PIO sono state simili nei due gruppi trattati con latanoprost e timololo. In tutti i gruppi di età studiati (0 <3 anni, 3 < 12 anni e da 12 a 18 anni di età) la riduzione media della PIO alla 12^a settimana nel gruppo trattato con latanoprost è stata simile a quella del gruppo trattato 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 su bambini nati 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 corretti in base al 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, ma che dopo reazione di idrolisi nella forma acida diventa biologicamente attivo.

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

Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica. Dopo instillazione locale nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre. Solo piccole quantità di principio attivo raggiungono il segmento posteriore.

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo principale si verifica nel fegato. Nell'uomo l'emivita plasmatica è di 17 minuti. Studi nell'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna o solo un 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 pediatrici (di età compresa tra 0 e <18 anni) affetti da ipertensione oculare e glaucoma. Ai gruppi di tutte le età è stata somministrata una goccia di latanoprost 50 microgrammi/mL al giorno in ciascun occhio per un minimo di 2 settimane. L'esposizione sistemica all'acido di latanoprost è stata approssimativamente 2 volte maggiore nei bambini di età compresa tra 3<12 anni e 6 volte maggiore nei bambini di età < 3 anni rispetto agli adulti, ma è stato comunque mantenuto un ampio margine di sicurezza per la manifestazione di eventi avversi sistemici (vedere paragrafo 4.9). Nei gruppi di tutte le età il tempo medio necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica dopo la dose è stato pari a 5 minuti. L'emivita media di eliminazione plasmatica è stata breve (< 20 minuti), simile nei pazienti pediatrici e adulti, e non ha portato ad un accumulo di acido di latanoprost nel circolo sistemico in condizioni di stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità oculare di latanoprost, al pari di quella sistemica, è stata valutata in diverse specie animali. In genere latanoprost è ben tollerato con un margine di sicurezza tra dose clinica oculare e tossicità sistemica di almeno 1000 volte. Alti dosaggi di latanoprost circa 100 volte la dose clinica/kg di peso corporeo, somministrati per via endovenosa nelle scimmie non anesteziate, 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). Tuttavia, nella scimmia latanoprost ha dimostrato di indurre un aumento della pigmentazione dell'iride.

L'iperpigmentazione sembra essere determinata da una stimolazione della produzione di melanina nei melanociti dell'iride; non sono state osservate alterazioni di tipo proliferativo. Il cambiamento del colore dell'iride può essere permanente.

Ricerche sulla tossicità oculare cronica hanno dimostrato che la somministrazione di 6 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.

Negli studi animali non è stato riscontrato che latanoprost abbia alcun 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. Tuttavia, latanoprost induce effetti letali per l'embrione nel coniglio alla dose di 5 microgrammi/kg/ die e superiori.

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

Macroglicolico idrossistearato 40
Sodio cloruro
Disodio edetato
Sodio diidrogeno fosfato, diidrato
Bisodio fosfato anidro
Acido cloridrico o/e sodio idrossido (per la correzione del pH)
Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato la formazione di un precipitato se colliri contenenti tiomersal sono miscelati con latanoprost. Se vengono usati questi farmaci, i colliri devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

2 anni
4 settimane dopo la prima apertura. Non sono richieste particolari condizioni di conservazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere Paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LASTAFRY si presenta come 2,5 mL di soluzione acquosa, limpida incolore, che corrisponde a circa 80 gocce di soluzione, in una scatola di cartone contenente un contenitore (HDPE) bianco multidose da 5mL con una pompa (PP, HDPE, LDPE), un cilindro a pressione verde e tappo (HDPE).

Formato delle confezioni: 1 o 3 flaconi con 2,5 mL di soluzione.

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

DOC Generici S.r.l
via Turati 40
20121 Milano
Italia

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

AIC 045967015 - 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 1 contenitore in HDPE da 2,5 ml con pompa
AIC 045967027 - 50 microgrammi/ml collirio, soluzione - 3 contenitori in HDPE da 2,5 ml con pompa

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2019