

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost.

El frasco de 2,5 ml contiene 125 microgramos de latanoprost.

Excipiente con efecto conocido: cada ml de colirio contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio se administra por la noche.

La dosificación de Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio no se debe administrar más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

Forma de administración

Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

En el caso de estar utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos productos se deberán administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

Población pediátrica:

Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio puede utilizarse en pacientes pediátricos a la misma posología que en los adultos. No se dispone de datos en recién nacidos prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional). Los datos en el grupo de edad de menores de 1 año son muy limitados (4 pacientes) (ver Sección 5.1.)

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El colirio de Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver 4.8). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado sólo raramente.

El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, o en condiciones

de inflamación ocular. Latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el periodo peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y se debe evitar en casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con los análogos de la prostaglandina.

Se han notificado casos de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, latanoprost puede utilizarse pero con precaución.

La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección 4.8.

Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha, muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio contiene cloruro de benzalconio, que se utiliza habitualmente como conservante en los productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica, puede producir irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. La utilización frecuente o prolongada de Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio requiere una estrecha vigilancia en los pacientes con ojo seco o en aquellos en los que la córnea esté comprometida. Las lentes de contacto pueden absorber cloruro de benzalconio por lo que deben retirarse antes de la aplicación de Latanoprost Arrow 50 microgramos/ml colirio, pero pueden volver a colocarse pasados 15 minutos (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Población pediátrica

Los datos de seguridad y eficacia en el grupo de edad de menores de 1 año son muy limitados (4 pacientes) (ver Sección 5.1). No se dispone de datos en recién nacidos prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

En los niños de 0 a menores de 3 años que padecen principalmente GCP (Glaucoma Congénito Primario), el tratamiento de primera elección sigue siendo la cirugía (por ej. trabeculotomía/goniotomía).

No se ha establecido aún la seguridad a largo plazo en los niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se dispone de datos definitivos de interacciones con otros medicamentos.

Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ejerza ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, latanoprost no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que latanoprost no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deberían conducir o utilizar maquinaria hasta que esa situación se haya resuelto.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Queratitis herpética.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad) (la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa).

Frecuentes: Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular.

Poco frecuentes:	Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis.
Raras:	Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticos; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, que en algunos casos provoca irritación ocular; hileras accesorias de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de meibomio (distiquiasis), fotofobia. Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado.
Muy raras:	
Frecuencia no conocida:	Quiste de iris.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida:	Cefalea, mareos.
-------------------------	------------------

Trastornos cardiacos

Muy raros:	Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente.
Frecuencia no conocida:	Palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros:	Asma; exacerbación de asma y disnea.
--------	--------------------------------------

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes:	Erupción cutánea.
Raros:	Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida:	Mialgias, artralgias
-------------------------	----------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras:	Dolor torácico
------------	----------------

En pacientes con un daño significativo de la córnea, se han notificado casos muy raros de calcificación corneal asociados al uso de colirios conteniendo fosfatos.

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos de corta duración (≤ 12 semanas) que incluyeron 93 (25 y 68) pacientes pediátricos el perfil de seguridad fue similar que el de los adultos y no se identificaron nuevas reacciones adversas. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos de pacientes pediátricos también fueron similares (ver Sección 5.1). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con los adultos fueron nasofaringitis y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de latanoprost.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost: Un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico y no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 -10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por infusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.

La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica no se observó broncoconstricción.

En caso de sobredosis con latanoprost, el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones antiglaucoma y mióticos, análogos de las prostaglandinas.
Código ATC: S01EE01.

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

Los estudios en humanos y en animales indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, aunque se ha observado que en humanos existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

En los ensayos pivotaes se ha demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia. Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar la utilización de latanoprost en combinación. Entre estos ensayos clínicos se han llevado a cabo estudios que indican que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas betaadrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo realizados (1 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo cuando se administra en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

Los ensayos clínicos han mostrado que latanoprost no ejerce un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hematoacuosa.

En los estudios en monos las dosis clínicas de latanoprost tuvieron efectos mínimos o nulos sobre la circulación sanguínea intraocular. Sin embargo, durante el tratamiento tópico se puede producir una hiperemia conjuntival o episcleral de leve a moderada.

La administración crónica de latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, tal y como se demostró mediante la angiografía fluoresceínica.

Durante el tratamiento a corto plazo latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofáquicos humanos.

No se ha observado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

Población pediátrica

Se demostró la eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos menores de 18 años en un estudio clínico con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración en el que se comparó latanoprost con timolol en 107 pacientes diagnosticados de hipertensión ocular y glaucoma pediátrico. Se exigió que los neonatos tuvieran al menos 36 semanas de edad gestacional. Los pacientes recibieron latanoprost 0,005% una vez al día o bien timolol 0,5% (u opcionalmente 0,25% en los sujetos menores de 3 años) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue la reducción media de la presión intraocular (PIO) desde el valor basal hasta la semana 12 del estudio. Las reducciones medias de la PIO en los grupos de latanoprost y de timolol fueron muy similares. En todos los grupos de edad estudiados (0 a menores de 3 años, 3 a menores de 12 años y 12 a 18 años) la reducción media de la PIO en la semana 12 en el grupo tratado con latanoprost era similar a la observada en el grupo tratado con timolol. No obstante, los datos de eficacia de latanoprost en el grupo de edad de 0 a menores de 3 años se basaban sólo en 13 pacientes y no se demostró una eficacia relevante en los 4 pacientes que representaban el grupo de edad de 0 a menores de 1 año en el estudio clínico pediátrico. No se dispone de datos de recién nacidos prematuros (menores de 36 semanas de edad gestacional).

Las reducciones de la PIO entre los sujetos del subgrupo glaucoma infantil/congénito primario (GCP) fueron similares en los grupos tratados con latanoprost y con timolol. El subgrupo no-GCP (por ej. glaucoma de ángulo abierto juvenil, glaucoma afáquico) mostro unos resultados similares a los del subgrupo GCP.

El efecto sobre la PIO se observó después de la primera semana de tratamiento (ver tabla) y se mantuvo durante todo el periodo de las 12 semanas del estudio, al igual que en los adultos.

Tabla: Reducción de la PIO (mmHg) en la semana 12 por grupo de tratamiento activo y diagnóstico basal

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Valor medio basal (SE)	27.3 (0.75)		27.8 (0.84)	
Semana 12 - cambio desde el valor basal medio [†] (SE)	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
valor- <i>p</i> vs. timolol	0.2056			
	GCP N=28	No-GCP N=25	GCP N=26	No-GCP N=28
Valor medio basal (SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Semana 12 -cambio desde el valor medio basal [†] (SE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
Valor- <i>p</i> vs. timolol	0.6957	0.1317		

SE: error estándar

[†]Estimación ajustada basada en un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost (peso molecular de 432,58) es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost se transforma en una molécula biológicamente activa.

El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.

Los ensayos realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica. Después de la administración tópica a monos, el latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. La semivida plasmática es de 17 minutos en el hombre. En los estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o pequeña, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina.

Población pediátrica

Se realizó un estudio farmacocinético abierto de las concentraciones plasmáticas del ácido de latanoprost en 22 adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta menores de 18 años de edad) con hipertensión ocular y glaucoma. Se trataron todos los grupos de edad con latanoprost 0,005%, una gota al día en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en el grupo desde 3 hasta menores de 12 años y 6 veces más alta en los niños menores de 3 años en comparación con los adultos, pero se mantuvo un amplio margen de seguridad para las reacciones adversas sistémicas (ver Sección 4.9). El tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos post-dosis en todos los grupos de edad. La semivida de eliminación plasmática media fue corta (menos de 20 minutos), similar en los pacientes pediátricos y los adultos y no provocó acumulación del ácido de latanoprost en la circulación sistémica en las condiciones del estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. Generalmente el latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa a monos no anestesiados, producían un aumento de la velocidad de respiración, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En los estudios en animales no se ha observado que latanoprost tuviera propiedades sensibilizantes.

En los ojos de conejos y de monos no se han podido detectar efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En los monos, sin embargo, se ha observado que el latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris.

El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser una estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, no observándose cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente.

En los estudios de toxicidad crónica ocular, se ha demostrado que la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost también induce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores al nivel de la dosis clínica. Este efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de reversión de la mutación en bacterias, mutación genética en linfoma de ratón y en el ensayo de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios *in vitro* con linfocitos humanos. Se han observado efectos similares con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina natural, lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos.

Los estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis no programada de ADN *in vitro/in vivo* en ratas fueron negativos e indicaron que el latanoprost no posee potencial mutagénico. Los estudios de carcinogénesis en ratones y en ratas fueron negativos.

En los estudios en animales no se ha encontrado que el latanoprost ejerza un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad con las dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embriotales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día.

La dosis de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) causó una toxicidad embriofetal significativa caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y de abortos, así como por una reducción en el peso fetal.

No se ha observado potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Cloruro de sodio
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Fosfato de disodio dodecahidrato
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

Los estudios realizados *in vitro* han mostrado que se produce precipitación cuando latanoprost se mezcla con colirios que contienen tiomersal. Si se utilizan dichos medicamentos, el colirio debe administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez: 2 años.

Periodo de validez después de la apertura del envase: 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C). No congelar

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tras la primera apertura del frasco: no conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco gotero de LDPE de 2,5 ml, tapón a rosca interno de HDPE y tapón externo de LDPE con testigo de apertura.

Cada frasco gotero contiene 2,5 ml de solución oftálmica que corresponden a aproximadamente 80 gotas de solución.

Presentaciones: Envases que contienen 1 frasco de 2,5 ml, 3 frascos de 2,5 ml y 6 frascos de 2,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70721

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

26/01/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2014