

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost STADA 50 microgramos/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de colirio en solución contiene 50 microgramos de latanoprost.

2,5 ml de colirio en solución (contenido de un frasco) contienen 125 microgramos de latanoprost.

Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost.

Excipientes con efecto conocido:

1 ml de colirio en solución contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio y 6,34 mg de fosfatos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

pH: 6,4-7,0.

Osmolalidad: 240-290 mOsm/kg.

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

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):

La dosis recomendada es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si latanoprost se administra por la noche.

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

Población pediátrica

Latanoprost se puede utilizar en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación). Los datos del grupo de < 1 año (4 pacientes) son limitados (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oftálmica.

Al igual que ocurre con cualquier 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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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, amarillo-marrón y verde-marrón. En estudios con latanoprost, el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los 8 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 estudio abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.8). El cambio de color del iris es 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 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 partes del mismo pueden 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 de pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. 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 perioperatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Se han notificado casos de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes 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 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 post-comercialización 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 producir cambios graduales en 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 o del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Población pediátrica

Los datos de eficacia y seguridad del grupo de < de 1 año (4 pacientes) son muy limitados (ver sección 5.1). No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

En niños desde los 0 a < 3 años que padecen principalmente de GCP (Glaucoma Congénito Primario), la cirugía (por ejemplo trabeculotomía/goniotomía) se sigue manteniendo como la primera línea de tratamiento.

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

Excipientes

Este medicamento contiene cloruro de benzalconio, que se utiliza frecuentemente como conservante en productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica, puede causar irritación ocular y se sabe que altera el color de las lentes de

contacto blandas. En pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la córnea esté afectada, que utilicen latanoprost con frecuencia o durante un periodo prolongado, se realizará un estrecho seguimiento. Las lentes de contacto pueden absorber el cloruro de benzalconio y éstas deben retirarse antes de aplicar latanoprost, pero pueden volver a colocarse después de 15 minutos (ver la sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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 interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 en mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida.

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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto sobre la 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.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

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

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$
-------------------------------------------------	-------------------------------	------------------------------------------	--------------------------------------------------	-------------------------------------------	---------------------------

Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*§	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea*; mareo*		
Trastornos oculares	Hiperpigmentación 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 de pestañas)	Queratitis puntiforme, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular, fotofobia; conjuntivitis *	Edema palpebra; ojo seco; queratitis*; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*	Iritis *; edema corneal*; erosión corneal; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*§; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*§	Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado
Trastornos cardiacos			Angina; palpitaciones*		Angina inestable
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma*; disnea*	Exacerbación de asma	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas*; vómitos*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Prurito.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia*; artralgia*		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico*		
-------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------	--	--

*RAM identificada en la experiencia postcomercialización

§Frecuencia de la RAM calculada usando la “regla de tres”

Reacciones adversas notificadas en colirios que contienen fosfatos:

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

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

No se aporta información

d. Población pediátrica

En dos ensayos clínicos a corto plazo (≤ 12 semanas), con 93 (25 y 68) pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevos acontecimientos adversos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares (ver sección 5.1). Los acontecimientos adversos que se observaron 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 las sospechas de reacciones adversas del 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 con latanoprost.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Latanoprost STADA: Un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos 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 a 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 de latanoprost, no se observó broncoconstricción.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, análogos de prostaglandinas, código ATC: S01EE01.

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, 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 el hombre existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

En los estudios pivotaes se ha demostrado que latanoprost es eficaz como monoterapia. Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar sobre su utilización en regímenes de combinación. Entre estos ensayos clínicos se han llevado a cabo estudios que indican que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo realizados (1 o 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo 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 posee un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

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 a los vasos sanguíneos retinianos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, 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

La eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos ≤ 18 años fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble-ciego, de latanoprost comparado con timolol en 107 pacientes diagnosticados con hipertensión ocular y glaucoma pediátrico. Se requirió que los neonatos hubieran superado como mínimo 36 semanas de gestación. Los pacientes recibieron o bien latanoprost 50 microgramos/ml una vez al día o timolol 0,5 % (u opcionalmente 0,25 % en el caso de individuos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue la reducción media en la presión intraocular (PIO) desde el inicio hasta la semana 12 del estudio. Las reducciones medias de la PIO en los grupos de latanoprost y de timolol fueron similares. En todos los grupos de edad estudiados (de 0 a < 3 años, de 3 a <12 años y de 12 a 18 años de edad) la reducción media de la PIO en la semana 12 en el grupo de latanoprost fue similar a la del grupo de timolol. Sin embargo, los datos de eficacia en el grupo de edad de 0 a < 3 años se basaron en sólo 13 pacientes tratados con latanoprost y no se observó una eficacia relevante en los 4 pacientes que representaban el grupo de edad de 0 a < 1 año, en el estudio clínico de pediatría. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

Las reducciones de la PIO entre individuos en el subgrupo de glaucoma congénito/infantil primario (GCP) fueron similares entre el grupo de latanoprost y el grupo de timolol. El subgrupo no-GCP (por ejemplo glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquico) mostró unos resultados similares a los del subgrupo con GCP.

El efecto sobre la PIO se observó tras la primera semana de tratamiento (ver tabla) y se mantuvo a lo largo del período de 12 semanas del estudio, como en los adultos.

Tabla: Reducción de la PIO (mmHg) en la semana 12 por grupos de tratamiento activo y diagnóstico al inicio		
	Latanoprost	Timolol

	N=53		N=54	
Media en el momento inicial (EE)	27.3 (0.75)		27.8 (0.84)	
Cambio desde el momento inicial a la Semana 12 Media [†] (EE)	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
<i>p</i> -valor vs. timolol	0.2056			
	GCP N=28	No-GCP N=25	GCP N=26	No-GCP N=28
Media en el momento inicial (EE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Cambio desde el momento inicial a la Semana 12 Media [†] (EE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
<i>p</i> -valor vs. timolol	0.6957	0.1317		

EE: error estándar.

[†] Estimación ajustada en base a 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, 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 débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina.

Población pediátrica

Se llevó a cabo un estudio abierto de farmacocinética de concentraciones plasmáticas del ácido de latanoprost en 22 pacientes adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a < 18 años) con hipertensión ocular y glaucoma. Todos los grupos de edad fueron tratados con latanoprost 50 microgramos/ml, una gota diaria en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica del ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a < 12 años y 6 veces superior en niños < 3 años en comparación con los adultos, aunque se mantuvo un amplio margen de seguridad para los efectos adversos sistémicos (ver sección 4.9). El tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos tras la aplicación de la dosis en todos los grupos de edad. La semivida de eliminación plasmática media fue corta (< 20 minutos), similar en pacientes pediátricos y adultos, y no dio lugar a que el ácido de latanoprost se acumulara en la circulación sistémica bajo 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. En términos generales, latanoprost es bien tolerado, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1.000 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 frecuencia respiratoria, 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 como máximo (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En los monos, sin embargo, se ha observado que 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 el 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 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 embrioletales 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 detectó potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio.

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato.

Fosfato de disodio.
Cloruro de sodio.
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

Los estudios realizados *in vitro* han mostrado que se produce una 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

Período de validez: 24 meses
Período de validez tras la apertura del envase: 4 semanas.

Tras la primera apertura del frasco: no conservar a temperatura superior a 25°C. El producto se debe desechar cuatro semanas después de abierto aunque no se haya consumido completamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad (LDPE) con tapón de rosca de polietileno de alta densidad (HDPE).

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

Tamaños de envase: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml y 6 x 2,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou 5
08960 Sant Just Desvern
(Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Latanoprost STADA 50 microgramos/ml colirio en solución: N° Reg.: 71103

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

Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022