

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Apotex 50 microgramos / ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de colirio en solución contiene 50 microgramos de latanoprost (0,005% p/v).  
Cada gota contiene 1,5 microgramos de latanoprost.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

-

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Excipiente: Contiene 0,2 mg/ml (0,02% p/v) de cloruro de benzalconio.  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).  
La solución es un líquido transparente e incoloro.

### 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

*Dosis recomendada para 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 Apotex se administra por la noche.

Latanoprost Apotex 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 forma habitual.

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 Apotex 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 menores de 1 año de edad (4 pacientes) son muy limitados (ver sección 5.1).

### **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 Apotex 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 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 aumento 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 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 aquellos pacientes que poseen un color de ojos gris, verde o marrones homogéneo este cambio se ha observado solo 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 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, glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre el uso de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, o en condiciones de inflamación ocular. Latanoprost ejerce muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por lo tanto, en dichos casos se recomienda usar latanoprost con precaución hasta que se disponga de mayor experiencia.

Existen datos limitados sobre el empleo de latanoprost durante el período peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe usarse 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 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 usarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular cistoide.

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

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con asma, pero en la experiencia post-comercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por consiguiente, los pacientes asmáticos deberán ser tratados con precaución hasta que se disponga de suficiente experiencia (ver sección 4.8).

Se ha observado 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 en el vello del párpado del ojo tratado y las 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 mismas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Latanoprost Apotex contiene cloruro de benzalconio, un conservante que se usa con frecuencia en los medicamentos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio provoca queratopatía puntata y/o queratopatía ulcerativa tóxica puede producir irritación ocular se sabe que produce decoloración de las lentes de contacto blandas. Se requiere hacer un estrecho seguimiento de aquellos pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la córnea esté afectada, que utilicen latanoprost con frecuencia o durante un período de tiempo prolongado.

Las lentes de contacto blandas pueden absorber el cloruro de benzalconio y éstas deben retirarse antes de aplicar Latanoprost colirio pero pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos (ver sección 4.2).

#### Población pediátrica

Los datos de eficacia y seguridad del grupo de menores de 1 año de edad (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 hasta los 3 años de edad 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

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se dispone de datos definitivos sobre la interacción del fármaco.

Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por consiguiente, 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. Latanoprost posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por lo tanto, Latanoprost Apotex no debe administrarse durante el embarazo.

##### Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que Latanoprost Apotex no se debe usar 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 producir 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 ensayo abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver 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  $<1/1.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ); frecuencia 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 $\geq 1/100$ to $<1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ to $<1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ to $<1/1.000$	Muy raras $<1/10.000$
Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*§	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea*; mareo*		
Trastornos oculares	Aumento de la 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,			Asma*; disnea*	Exacerbación de asma	

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 to <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 to <1/100	Raras ≥1/10.000 to <1/1.000	Muy raras <1/10.000
torácicos y mediastínicos					
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”

Muy raramente, en algunos pacientes con un daño significativo de la cornea, se han notificado casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas  
 No se aporta información

#### 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 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, Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Aparte de irritación ocular e hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de Latanoprost Apotex.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Latanoprost Apotex: un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso por el hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos producidos concentraciones plasmáticas medias 200 veces más altas que durante el tratamiento clínico y no indujo síntomas; sin embargo, una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofocos y

sudoración. En monos, se ha administrado latanoprost por infusión intravenosa en dosis de hasta 500 microgramos/kg, sin producir efectos importantes en el sistema cardiovascular.

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

En caso de sobredosis con Latanoprost Apotex, deberá aplicarse tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: análogos de prostaglandinas (código ATC: S 01 E E 01).

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 tres a cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de ocho a doce horas. La reducción de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

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

Los ensayos pivotaes han demostrado que latanoprost es eficaz como monoterapia. Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar la utilización de latanoprost en regímenes de combinación. Entre estos ensayos se incluyen estudios que indican que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol).

Los ensayos a corto plazo realizados (1 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores orales de la anhidrasa carbónica (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 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 menores de 18 años de edad fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble-ciego, de latanoprost comparado con timolol en 107 pacientes diagnosticados de 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 momento inicial hasta la semana 12 del estudio. Las reducciones medias de la PIO en los grupos de latanoprost y timolol fueron similares. En todos los grupos de edad estudiados (de 0 a menores de 3 años, de 3 a menores de 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 menores de 3 años de edad 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 menores de 1 año de edad en el estudio clínico en 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 y se mantuvo a lo largo del periodo 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**

	<b>Latanoprost N=53</b>	<b>Timolol N=54</b>
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)
valor de p vs. timolol	0,2056	

	<b>GCP N=28</b>	<b>No-GCP N=25</b>	<b>GCP N=26</b>	<b>No-GCP N=28</b>
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)
valor de p 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 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 solo llegan cantidades mínimas de fármaco.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. En humanos, la semivida plasmática es de 17 minutos. 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 menores de 18 años de edad) 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 al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a menores de 12 años de edad y 6 veces superior en niños menores de 3 años de edad 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 (inferior a 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 de animales. Por lo general, latanoprost se tolera bien, 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, han producido 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 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 monos, sin embargo, se ha observado que latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris.

El mecanismo del aumento en 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  $F_{2\alpha}$ , 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 ratas fueron negativos.

En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ejerza ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad con dosis intravenosas de latanoprost (5, 50 y 250 microgramos/kg/día). 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 sodio  
Fosfato de disodio anhidro  
Dihidrógenofosfato de sodio monohidrato  
Cloruro de benzalconio  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

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

.

### **6.3. Periodo de validez**

Período de validez: 2 años.  
Período de validez tras la primera apertura del frasco: 4 semanas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.  
Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).  
Tras la primera apertura del frasco: no conservar a temperatura superior a 25 °C y utilizar antes de transcurridas cuatro semanas.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase cuentagotas blanco translucido de LDPE de 5 ml que contiene 2,5 ml de solución.

Tapón cuentagotas: tapón blanco translucido de LDPE.

Capsula de cierre: capsula de HDPE opaco de color turquesa.

Tamaño del envase: 1 x 2,5 ml y 3 x 2,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **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**

Apotex Europe, B.V.

Archimedesweg 2,

2333 CN, Leiden

Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

73.265

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

Octubre 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>