

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XELOR 50 microgramos/ml colirio en solución.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada gota contiene 1,5 microgramos de latanoprost.

Excipientes: Cada gota contiene 0,02% (p/v) de cloruro de benzalconio como conservante.

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.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Vía oftálmica

*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 XELOR se administra por la noche.

XELOR 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.

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, 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*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por consiguiente, no se recomienda la administración de XELOR a niños.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

XELOR 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 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 que poseen un color de ojos gris, verde o marrón 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 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, glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre el uso de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. 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 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.

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 utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas de 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.

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con asma, 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 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 pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

XELOR contiene cloruro de benzalconio, conservante que se emplea frecuentemente en los medicamentos oftálmicos. Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color 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 periodo prolongado (ver 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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

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

##### **Lactancia**

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que XELOR no se debe emplear en 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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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 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 ( $\geq 1/100$ , 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias de las reacciones notificadas tras la comercialización se desconocen.

### **Trastornos oculares**

*Muy frecuentes:*

Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, escozor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, grosor, pigmentación y 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 provienen de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticos; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, provocando en algunos casos irritación ocular; hilera accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis).

### **Trastornos cardíacos**

*Muy raras:*

Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Raras:*

Asma, exacerbación del asma y disnea.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:*

Erupción cutánea.

*Raras:*

Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Muy raras:*

Dolor torácico.

Después de la comercialización, se han producido las siguientes notificaciones espontáneas adicionales:

### **Trastornos del sistema nervioso:**

Frecuencia no conocida: Cefalea, mareos.

### **Trastornos cardíacos:**

Palpitaciones.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Frecuencia no conocida: Mialgias, artralgias.

## 4.9 Sobredosis

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

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de XELOR: 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 indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 microgramos/kg originó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, se ha administrado latanoprost 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 moderado 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 XELOR, 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  $F_{2\alpha}$ , 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 o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de ocho a 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 ensayos pivotaes se ha demostrado que latanoprost es eficaz como monoterapia.

Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar sobre la utilización de latanoprost 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 betaadrenérgicos (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 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, 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.

## 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 activa biológicamente.

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.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. Generalmente 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, 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 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 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<sub>2</sub>, 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 ratas fueron negativos.

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

Frasco sin abrir: 2 años.  
Tras la primera apertura del frasco: 4 semanas.

### **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.

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 conteniendo un frasco translúcido de 5 ml de polietileno de baja densidad (LDPE) con gotero oftálmico blanco translúcido de LDPE y tapón oftálmico de color turquesa opaco de copolímero de polietileno de alta densidad (HDPE) con testigo de apertura.

Cada frasco gotero contiene 2,5 ml de colirio en solución.

Presentaciones:

Envase conteniendo 1 frasco de 2,5 ml.  
Envase conteniendo 3 frascos de 2,5 ml.  
Envase conteniendo 6 frascos de 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**

TEDEC–MEIJI FARMA, S.A.  
Ctra. M-300, Km. 30,500  
28802 Alcala

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

73700

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

Marzo 2011

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