

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Tarbis 50 microgramos/ml colirio en solución.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

100 ml de colirio contiene 5 mg de latanoprost.

Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost.

Excipiente con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,02 % w/v se incluye como conservante y 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.

El pH está entre 6,2 y 7,1

La osmolaridad oscila entre 240 y 325 mosmol/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 terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. Se obtiene un efecto óptimo si Latanoprost Tarbis se administra por la noche.

La dosis de Latanoprost Tarbis 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 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.

Forma de administración

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 oftálmico tópico, dichos productos deben administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Población pediátrica:

Latanoprost Tarbis colirio en solución 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 listados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Latanoprost Tarbis puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede dar lugar a 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 o verde-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el inicio del cambio se produce 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 5 años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los 5 años. En un estudio de diseño abierto sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris (ver sección 4.8). El cambio en el color del iris es muy sutil en la mayoría de los casos y, con frecuencia, no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta osciló entre un 7% y un 85%, y la incidencia más alta se observó en los pacientes con iris de color amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo, y en los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneos 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 de forma concéntrica 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 a 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 acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. De acuerdo con la experiencia clínica obtenida a lo largo de 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca secuelas clínicas negativas, por lo que el tratamiento con Latanoprost Tarbis puede continuar a pesar de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, deberá interrumpirse el tratamiento con Latanoprost Tarbis.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma crónico de ángulo cerrado, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes seudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en el glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost Tarbis ejerce muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar Latanoprost Tarbis con precaución hasta que se disponga de más experiencia.

Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el período perioperatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Latanoprost Tarbis 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 seudofáquicos con rotura de la cápsula posterior del cristalino o con lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Latanoprost Tarbis debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes seudofáquicos con rotura de la cápsula posterior del cristalino o con lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a iritis y a uveítis, Latanoprost Tarbis debe utilizarse con precaución.

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

Se han notificado casos de decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de los casos de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente y que revirtió en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con Latanoprost Tarbis.

Latanoprost puede producir cambios graduales en las pestañas y en el vello palpebral del ojo tratado y de las zonas circundantes. Estos cambios incluyen un incremento de la longitud, el grosor, la pigmentación y la cantidad de pestañas o de vello palpebral, así como el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Latanoprost Tarbis contiene cloruro de benzalconio, utilizado habitualmente como conservante en productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica y que puede causar irritación ocular, y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se requiere un estrecho seguimiento de aquellos pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la córnea esté afectada que utilicen Latanoprost Tarbis con frecuencia o durante un período prolongado. El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto, por lo que éstas deben retirarse antes de aplicar Latanoprost Tarbis, y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas (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 han realizado estudios de interacción farmacológica.

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

Fertilidad:

En los estudios con animales no se ha observado que latanoprost afecte a la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en mujeres durante el embarazo. Este medicamento presenta efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Latanoprost Tarbis no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia:

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que Latanoprost Tarbis no debe emplearse en mujeres en período de lactancia o bien la lactancia debe 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. 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 desarrollaron pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren en el momento de 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 ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Rara:	Queratitis herpética*§
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Poco frecuente:	Cefalea*, mareos*
<i>Trastornos oculares</i>	
Muy frecuentes:	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).
Frecuentes:	Queratitis puntiformes , generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular; fotofobia; conjuntivitis*..
Poco frecuentes:	Edema palpebral: ojo seco; queratitis*; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular

	cistoide*; uveítis*.
Raras:	Iritis; edema corneal*; erosiones corneales; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*§; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*.
Muy raro:	Calcificación corneal ¹ ; cambios periorbitarios y del párpado que provocan la profundización del surco del párpado
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Poco frecuentes:	Angina; palpitaciones*
Muy raras:	Angina inestable.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Asma*; disnea*
Raras:	exacerbación de asma.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes:	Erupción.
Raras:	Prurito.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	Mialgias*; artralgias*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Poco frecuentes:	Dolor torácico*

* ADR identificado post-comercialización

§ Frecuencia ADR estimada basada en la “Regla de 3”

*¹ Se han reportado muy raramente casos de calcificación corneal, en asociación con el uso de fosfato contenido en gotas oculares y en pacientes con daño significativo de la córnea.

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

No se proporciona 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 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: 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 Tarbis.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Latanoprost Tarbis: 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 no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración.

En monos, latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa en dosis de hasta 500 microgramos/kg y no ha tenido efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.

La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado a 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 provocó broncoconstricción.

En caso de sobredosis de Latanoprost Tarbis, el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones antiglaucoma y mióticos, análogos de las prostaglandinas.
Código ATC: S01EE 01

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F2 α , es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP que reduce la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. En humanos, la reducción de la presión intraocular comienza aproximadamente 3 ó 4 horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza al cabo de 8 a 12 horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

Los estudios con humanos y animales indican que el principal mecanismo de acción es el aumento del drenaje por la vía uveoescleral, si bien se ha notificado cierto aumento de la facilidad de drenaje del humor acuoso (disminución de la resistencia a la salida) en humanos.

Los ensayos pivotaes han demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia. Además, se han realizado ensayos clínicos sobre el uso del fármaco en combinación. Entre estos ensayos se incluyen estudios que demuestran la eficacia de latanoprost administrado en combinación con antagonistas betaadrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo (1 ó 2 semanas) indican que el efecto de latanoprost es aditivo cuando se administra en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina) e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica (acetazolamida), y por lo menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

En los ensayos clínicos se ha demostrado que latanoprost no afecta de manera significativa a la producción de humor acuoso. No se ha demostrado que latanoprost ejerza un efecto sobre la barrera hematoacuosa.

En los estudios con monos, la administración de latanoprost a dosis clínicas produjo efectos nulos o insignificantes sobre la circulación sanguínea intraocular. Sin embargo, durante el tratamiento tópico puede experimentarse 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, tal y como se demostró mediante la angiografía fluoresceínica.

Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no produjo pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos seudofáquicos humanos.

No se ha observado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre el aparato cardiovascular o el 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

0,005% 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

	Latanoprost N=53		Timolol 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)	
p-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)
p-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: 432,58) es un profármaco en forma de éster isopropílico inactivo por sí mismo, pero que después de hidrolizarse 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 después de la administración tópica. Tras la administración tópica a monos, latanoprost se distribuye sobre todo 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 en humanos es de 17 minutos. En los estudios con animales, los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica pequeña o nula, y su eliminación tiene lugar fundamentalmente a través de la 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 0,005%, 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 la toxicidad sistémica de latanoprost se han estudiado en varias especies animales. En 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, de 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 con animales no se ha observado que latanoprost tenga propiedades sensibilizantes.

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

El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, sin que se observen cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente.

En los estudios de toxicidad ocular crónica también se ha demostrado que la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost produce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y ocurre con dosis superiores a las dosis clínicas. Dicho efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost dio negativo en los ensayos de mutación inversa en bacterias, de mutación génica en linfoma murino y de micronúcleos en ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos. Se observaron efectos similares con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina natural, lo que indica que se trata de un efecto propio de esta clase de compuestos.

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

En los estudios con animales no se ha observado que latanoprost afecte a la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad a dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost produjo efectos embrioletales en conejos a dosis de 5 microgramos/kg/día y superiores.

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

No se ha observado potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato
Fosfato de disodio anhidro
Cloruro de sodio
Hidróxido sódico o ácido clorhídrico para ajuste de pH
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Antes de la apertura del envase: 3 años.
Después de la apertura del envase: 4 semanas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 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 y desechar transcurridas cuatro semanas, incluso aunque no se haya utilizado completamente (ver sección 6.3).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase cuentagotas de LDPE con cierre a rosca de HDPE y capuchón de LDPE.

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

Latanoprost Tarbis está disponible en los siguientes tamaños de envases:

- 1 frasco de 2,5 ml,
- 3 frascos de 2,5 ml,
- 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TARBIS FARMA, S.L.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 – Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro AEMPS: 75.539

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

Diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018