

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xiop 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El envase unidosis contiene 0,2 ml de solución.

Cada ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost.

Cada gota contiene 1,5 microgramos de latanoprost.

#### Excipientes con efecto conocido:

Dihidrógeno fosfato sódico monohidratado 4,6 mg/ml.

Fosfato disódico anhidro 4,74 mg/ml.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución en envase unidosis.

La solución es un líquido transparente e incoloro con un pH de aproximadamente 6,7 y una osmolaridad de aproximadamente 280 mOsm Kg-1.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Dosis recomendada para 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 Xiop se administra por la noche.

La dosis de Xiop 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 una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

##### *Población pediátrica*

Xiop colirio 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).

## Forma de administración

Vía oftálmica.

Como con todos los colirios, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto nasal (oclusión puntual) durante 1 minuto. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas, y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos.

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, dichos productos deberán administrarse 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 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 y verde-marrón. En estudios 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 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 muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul. En los pacientes que poseen un color de ojos homogéneamente gris, verde o marrón 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 se deberá interrumpir.

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. 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 período perioperatorio de la cirugía de cataratas. Xiop 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 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 debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos 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, Xiop 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.

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.

#### *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 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 solo 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 con respecto al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Xiop durante el embarazo.

##### *Lactancia*

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

##### *Fertilidad*

No se ha detectado que Latanoprost tenga ningún impacto sobre la fertilidad de los hombres o mujeres en los estudios con animales (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xiop sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con otros colirios, la instilación de las gotas oftálmicas puede causar 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 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  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Reacciones adversas</i>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<i>Raras:</i>	Queratitis herpética
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Cefalea, mareos
<b>Trastornos oculares</b>	<i>Muy frecuentes:</i>	Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas) (la mayor parte de los casos de pacientes japoneses).
	<i>Frecuentes:</i>	Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas: blefaritis, dolor ocular, fotofobia, conjuntivitis.
	<i>Poco frecuentes:</i>	Edema palpebral; ojos secos; queratitis; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular cistoide, uveítis.
	<i>Raras:</i>	Iritis; edema y erosiones corneales; 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), quistes en el iris, reacción localizada en la piel de los párpados, oscurecimiento de la piel de los párpados, pseudopenfigoide en la conjuntiva ocular.
	<i>Muy raras:</i>	Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado.
<b>Trastornos cardiacos</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Angina, palpitaciones.
	<i>Muy raras:</i>	Angina inestable.
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Asma, disnea.
	<i>Raras:</i>	Exacerbación de asma
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Náuseas, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Erupción cutánea.
	<i>Raras:</i>	Prurito.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Mialgias; artralgias.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<i>Poco frecuentes:</i>	Dolor torácico.

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

#### c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

No se aporta información.

#### d. Población Pediátrica

En dos ensayos clínicos a corto plazo ( $\leq 12$  semanas), con 93 (25 y 68) pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevas reacciones adversas. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares (ver sección 5.1). Las reacciones adversas 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](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

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

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost: un envase unidosis contiene 10 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo unas concentraciones plasmáticas medias 200 veces más elevadas que durante el tratamiento clínico y no provocó 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 sobre los ojos siete veces superior a la dosis clínica de latanoprost, éste no provocó broncoconstricción. En caso de sobredosis de latanoprost, el tratamiento debe ser sintomático.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

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 al aumentar el drenaje del humor acuoso. En humanos, la reducción de la presión intraocular comienza aproximadamente 3 o 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 (disminución de la resistencia a la salida) en humanos.

#### Efectos farmacodinámicos

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 o 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).

#### Eficacia clínica y seguridad

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 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 mcg/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.

<b>Tabla: Reducción de la PIO (mmHg) en la semana 12 por grupos de tratamiento activo y diagnóstico al inicio</b>				
	<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 <sup>†</sup> (EE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p-valor vs. timolol</i>	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)
<i>p-valor vs. timolol</i>	0,6957	0,1317		

EE: error estándar.

<sup>†</sup>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.

### Absorción

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.

### Distribución

Los estudios 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 solo llegan cantidades mínimas del fármaco.

#### Biotransformación

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.

#### Eliminación

En los estudios en 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 50 mcg/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 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<sub>2α</sub>, 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**

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato  
Fosfato de disodio anhidro  
Cloruro de sodio  
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**

Periodo de validez: 3 años  
Periodo de validez después de la apertura de la bolsa: 7 días  
Tras la apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo.

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

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
Una vez abierta la bolsa: Conservar por debajo de 25 °C.  
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

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

Envase unidosis (0,2 ml) con polietileno de baja densidad sin conservantes, ligeramente opaco y sellado térmicamente.  
5 envases unidosis envasados en una bolsa de PET/Al/PE. El estuche se introduce en la caja de cartón.

Tamaños de envase:  
15, 30, 45, 60, 90, 120 envases unidosis de 0,2 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**

HORUS PHARMA

22, Allée Camille MUFFAT  
Inedi 5  
06200 Nice  
Francia

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

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

Octubre 2021

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

Noviembre 2022

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/>).