

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lifog 50 microgramos/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost.

Cada gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de colirio en solución contiene 6,4 mg (0,2 mg por gota) de fosfatos (en forma de fosfato disódico y dihidrogenofosfato de sodio monohidrato).

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.

pH de 5,5-6,5.

Osmolaridad de 250-320 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) 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. El efecto óptimo se obtiene con la administración de latanoprost por la noche.

La dosificación de latanoprost no debe exceder de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

En caso de olvidar 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, con el fin de reducir una posible absorción sistémica, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un 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. Las pomadas oftálmicas se deben administrar en último lugar.

#### *Población pediátrica*

El colirio Lifog 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 limitados (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Vía oftálmica.

Lifog colirio en solución es una solución estéril que no contiene conservantes.

Tras retirar el tapón, Lifog colirio en solución está listo para el uso. Para evitar la contaminación del gotero y de la solución, tenga cuidado de no tocar el párpado, áreas de alrededor u otras zonas con el gotero del frasco.

### **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 empezar 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 sobre todo en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, marrón azulado, marrón grisáceo, marrón amarillento o marrón verdoso.

En ensayos con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los primeros 8 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 muy ligero en la mayoría de los casos y a menudo 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 marrón amarillento.

Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo y 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, 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, se

debe mantener un seguimiento regular de los pacientes y si la situación clínica lo aconseja, el tratamiento con latanoprost puede ser interrumpido.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular. 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 eso, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia.

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

Latanoprost debe ser usado con precaución en pacientes con historial de queratitis herpética y debe evitarse su uso en casos de queratitis por herpes simple activo y en pacientes con historial de queratitis herpética recurrente especialmente asociada con análogos de las prostaglandinas.

Se han notificado casos de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Se recomienda usar precaución al utilizar latanoprost en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con roturas en 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 la uveítis, latanoprost puede utilizarse, pero con precaución.

Hay una experiencia limitada en pacientes con asma, pero se han notificado algunos casos de exacerbación del asma y/o disnea en la experiencia posterior a la comercialización. Por consiguiente, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección 4.8.

Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, con la mayoría de los casos comunicada por pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha demuestra 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 cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el aumento 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.

#### *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) sigue siendo la primera línea de tratamiento.

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

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

Datos definitivos sobre la interacción del medicamento no están disponibles.

Se han notificado casos de elevaciones paradójicas en la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Dado esto, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

#### Población pediátrica

Las interacciones se han estudiado solamente en adultos.

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

#### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento utilizado en mujeres durante el embarazo. El medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por tanto, latanoprost no debe administrarse durante el embarazo.

#### Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por tanto, este medicamento no se debe emplear a mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida.

#### Fertilidad

No se ha encontrado que latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios en animales (ver sección 5.3).

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

Al igual que con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede resultar en una visión borrosa transitoria. Hasta que esto no 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 tienen que ver con el sistema ocular. En un ensayo abierto sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares suelen ser transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

#### b. Tabla de reacciones adversas

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

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Raras <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>Muy raras <math>&lt; 1/10.000</math></b>
Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*§	
Trastornos del sistema nervioso			Dolor de cabeza*; mareos*		
Trastornos oculares	Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a	Queratitis punteada, mayoritariamente asintomática; blefaritis; dolor ocular; fotofobia; conjuntivitis*	Edema palpebral; ojo seco; queratitis*; visión borrosa; edema	Iritis*; edema corneal*; erosión corneal; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis;	Cambios periorbitarios y en los párpados resultantes en la mayor

	moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (aumento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad)		macular, incluido edema macular cistoide*; uveítis*	quiste del iris*§; reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados; pseudopapiloma y de la conjuntiva ocular*§	profundidad del surco del párpado
Trastornos cardíacos			Angina; palpitaciones*		Angina inestable
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma; disnea*	Exacerbación de asma	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas; vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgias*; artralgias*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor de pecho*		

\*RAM identificada posteriormente a la comercialización

§Frecuencia de RAM estimada según la «Regla de 3»

Se han notificado casos de calcificación de córnea en muy raras ocasiones asociado con el uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con córneas sustancialmente dañadas.

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

No se ha proporcionado 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 parecido al de los adultos y no se identificaron acontecimientos adversos nuevos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron parecidos (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](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

#### ***Síntomas:***

Además de la irritación ocular y la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares resultantes de una sobredosis de latanoprost.

La siguiente información puede resultar de utilidad en caso de ingestión accidental de latanoprost: Un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza durante el primer paso a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones de plasma medias 200 veces superiores a las observadas durante el tratamiento clínico y no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg provocó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, latanoprost se ha administrado 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. No obstante, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica no se produjo broncoconstricción.

#### ***Tratamiento:***

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: preparaciones antiglaucoma y mióticos, código ATC: S01EE01

#### Mecanismo de acción

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F<sub>2α</sub>, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

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

#### Efectos farmacodinámicos

En los ensayos pivotaes se ha demostrado que latanoprost es eficaz como monoterapia. Además, se han realizado ensayos clínicos con el objeto de investigar su utilización en regímenes de combinación. Estos ensayos clínicos incluyen estudios que demuestran que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Ensayos a corto plazo (1 ó 2 semanas) sugieren

que el efecto de latanoprost es aditivo cuando se administra en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

#### Eficacia clínica y seguridad

Los ensayos clínicos han demostrado que latanoprost no tiene un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost tenga algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

En los estudios en monos, latanoprost administrado en dosis clínicas tuvo efectos mínimos o nulos sobre la circulación sanguínea intraocular. No obstante, durante el tratamiento tópico se puede producir una hiperemia conjuntival o episcleral de leve a moderada.

El tratamiento crónico con latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, como se determinó mediante la angiografía fluoresceínica.

El tratamiento a corto plazo con latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofáquicos humanos.

No se ha observado que las dosis clínicas de latanoprost tengan efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

#### *Población pediátrica*

La eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos menores de 18 años fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas, doble-ciego, de latanoprost comparado con timolol en 107 pacientes diagnosticados con la hipertensión ocular y glaucoma pediátrico. En caso de los neonatos, se requirió la superación de al menos 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) 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 parecida 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 solo 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, igual que 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 †(EE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)

<i>p</i> -valor 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)
<i>p</i> -valor vs. timolol	0,6957	0,1317		

EE: error estándar.

†Estimación ajustada en base a un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost (peso molecular de 432,58) es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost se transforma en una molécula biológicamente activa.

### 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 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, el latanoprost se distribuye fundamentalmente 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 es de 17 minutos en el hombre.

### Eliminación

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 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 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 animales. Generalmente, latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de por lo 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, producía un aumento de la velocidad de respiración, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En los estudios en animales no se ha observado que latanoprost tuviera propiedades sensibilizantes.

En los ojos de conejos y de monos no se han podido detectar efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). No obstante, en los monos, se ha observado que el 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>2α</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 en ratas fueron negativos.

En los estudios en animales no se ha encontrado que el latanoprost ejerza un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad con las dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. No obstante, latanoprost indujo efectos embriotales 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 ha observado potencial teratogénico..

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Fosfato disódico  
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato  
Polisorbato 80  
Edetato disódico  
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)  
Ácido clorhídrico diluido (para ajuste de pH)  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2. Incompatibilidades**

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

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

Tras primera apertura del envase:

2,5 ml: 30 días

7,5 ml: 90 días

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

No congelar.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

El envase incluye un frasco de PEAD cerrado con aplicador de presión multidosis (PP, PEAD, PEBD), tapón de PEAD y pico de PP.

Lifog colirio en solución está disponible en los siguientes tamaños de envase:

1 frasco x 2,5 ml

1 frasco x 7,5 ml

2 frascos x 7,5 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**

BRILL INTERNATIONAL, S.L.

C/ Munner, 8

08022 Barcelona

España

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

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

Marzo 2022

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

Agosto 2022

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