

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Stadafarma 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E339) 8,3 mg/ml.

Hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato (E339) 4,8 mg/ml.

Este medicamento contiene 6,3 mg/mL de fosfatos que se corresponde con una cantidad de aproximadamente de 0,24 mg/gota.

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 incoloro a amarillo pálido.

pH: 5.5 – 6.5

Osmolalidad: 270 – 330 mOsm/kg

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

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. El efecto óptimo se obtiene si latanoprost se administra 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.

Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

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

En el caso de estar utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, dichos medicamentos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Un envase unidosis contiene suficiente cantidad de colirio para tratar ambos ojos.

Para un solo uso.

Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes. La solución contenida en un envase unidosis debe utilizarse para el tratamiento del (de los) ojo(s) afectado(s) inmediatamente tras su apertura. Dado que no se puede mantener la esterilidad tras la apertura del envase unidosis, tras la administración debe eliminarse inmediatamente el contenido del envase sobrante.

Los pacientes deben ser instruidos:

- para evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo o párpados,
- para utilizar el colirio en solución inmediatamente tras la primera apertura del envase unidosis y a desecharlo tras su uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al latanoprost 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 se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, amarillo-marrón o 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 y 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 deberá 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 o 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 periodo peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost 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.

Ha habido notificaciones de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en los pacientes afáquicos, en los 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 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 a la uveítis, latanoprost puede utilizarse con precaución.

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con asma, pero en la experiencia post-comercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, 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, 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 cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y 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.

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ejerza ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de latanoprost sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio 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 y sus frecuencias que se listan a continuación son las descritas para el producto de referencia. 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	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 $< 1/10.000$
Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea*, Mareo		
Trastornos oculares	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	Queratitis puntiforme, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular; fotofobia; conjuntivitis*	Edema palpebral; ojo seco; queratitis*; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*	Iritis*; edema corneal*; erosión corneal; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados;	Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado

	(incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas)			pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*	
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			Mialgia*; artralgia*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico*		

*RAM identificada en la experiencia postcomercialización

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

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

Síntomas

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

Tratamiento

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de este medicamento: 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 concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico, sin inducir síntomas, pero una dosis de 5,5 -10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión 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 moderada no se indujo

broncoconstricción al aplicar latanoprost tópicamente en los ojos, en una dosis siete veces superior a la dosis clínica de latanoprost.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados contra el glaucoma y mióticos, análogos de prostaglandinas, código ATC: S01EE01.

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, 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 comienza en el hombre 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 se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

Los estudios pivotaes han 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 beta-adrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo realizados (1 o 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (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.

Latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos durante el tratamiento crónico tópico ocular 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.

Las dosis clínicas de latanoprost no han mostrado tener efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

Eficacia clínica y seguridad

Latanoprost se evaluó en un estudio clínico en fase III de no inferioridad, con enmascaramiento, aleatorizado, ciego, con 2 grupos paralelos y controlado, para evaluar la eficacia y la seguridad de una formulación de latanoprost sin conservante frente a una formulación de latanoprost con conservante, en 130 pacientes con glaucoma de ángulo abierto primario (GAAP) o hipertensión ocular (HTO).

El criterio de valoración principal fue el cambio máximo y mínimo de la presión intraocular con respecto al valor inicial entre los grupos de tratamiento a lo largo de un periodo de 12 semanas.

La reducción de la HTO ($-7,67 \pm 2,104$ mmHg) por latanoprost fue similar a la del producto de referencia ($7,77 \pm 2,500$). El IC del 97,5 % de la diferencia entre los grupos de tratamiento en el cambio medio diario de la HTO desde el inicio hasta la semana 12 [$-0,846$ $+\infty$] no cruzó el margen de no inferioridad establecido de $-1,5$ mmHg.

Latanoprost y el producto de referencia fueron evaluados para hiperemia conjuntival, signos del nivel de comodidad ocular, agudeza visual y exploración con lampara de hendidura. Ambos productos fueron bien

tolerados y seguros, demostrado por la baja incidencia de efectos adversos y la ausencia de efectos adversos graves.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Distribución

Los estudios 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 sólo 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. 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 el latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de por lo 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 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 como máximo (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En los monos, sin embargo, 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_{2α}, 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. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embrioletales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día.

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

No se detectó potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Carmelosa sódica (E466)
D-manitol (E421)
Tyloxapol
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (E339)
Hidrógeno fosfato de sodio dodecahidratado (E339)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura de la bolsa: utilizar los envases unidosis dentro de los 20 días siguientes.

Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo.

Conservar los envases unidosis restantes dentro de la bolsa para protegerlos de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

Conservar la bolsa una vez abierta en la caja para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsas (OPET/PE/Alu/PE) con 10 envases unidosis (LDPE) (2 tiras de 5 envases unidosis), cada envase unidosis contiene 0,2 ml de solución.

Presentaciones: 30 envases unidosis (3 bolsas de 10 envases unidosis), 90 envases unidosis (9 bolsas de 10 envases unidosis)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.695

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

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://www.aemps.gob.es/>)