

FICHA TÉCNICA

Latanoprost Kern Pharma 50 µg/ml colirio en solución

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Kern Pharma 50 microgramos/ml colirio en solución.

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: cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml.

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.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Latanoprost Kern Pharma está indicado en adultos para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

Latanoprost Kern Pharma está indicado en niños para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

4.2 Posología y forma de administración

Posología:

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 Kern Pharma se administra por la noche.

La dosificación de Latanoprost Kern Pharma 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:

Latanoprost Kern Pharma 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).

Modo de administración:

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

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas, y pueden volver a colocarse después de que transcurran 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 a latanoprost, cloruro de benzalconio o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Latanoprost Kern Pharma 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 y verde-marrón. En estudios con latanoprost, 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 es estable durante 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 4.8). El cambio de color del iris es ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul. En los pacientes que poseen un color de ojos homogéneamente gris, verde o marrón este cambio se ha observado sólo raramente.

El cambio en el color 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 partes del mismo pueden 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

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 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 Kern Pharma debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide.

Latanoprost Kern Pharma 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.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, Latanoprost Kern Pharma 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 producir cambios graduales en 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 o del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Latanoprost Kern Pharma contiene cloruro de benzalconio, conservante que se emplea frecuentemente en los productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica, puede causar irritación ocular y se sabe que produce decoloración de las lentes de contacto blandas. Se requiere hacer un estrecho seguimiento de aquellos pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la córnea esté afectada, que utilicen Latanoprost Kern Pharma con frecuencia o durante un periodo prolongado. El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto; se deben retirar las lentes antes de aplicar Latanoprost Kern Pharma, pero pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

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 las interacciones 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 sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de esta especialidad farmacéutica, en la utilización en mujeres durante el embarazo, no se ha establecido. Esta especialidad posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Latanoprost Kern Pharma no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que Latanoprost Kern Pharma 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

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 sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver la sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<i>Infecciones e infestaciones:</i>		
Frecuencia conocida:	no	Queratitis herpética.
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Frecuencia conocida:	no	Cefalea, mareo.
<i>Trastornos oculares:</i>		
Muy frecuentes:		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) (la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa).
Frecuentes:		Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular.
Poco frecuentes:		Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis.
Raras:		Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticos; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, provocando en algunos casos irritación ocular; hilera accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis), fotofobia.
Muy raras:		Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado.
Frecuencia conocida:	no	Quiste del iris.
<i>Trastornos cardíacos:</i>		
Muy raras:		Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente.
Frecuencia conocida:	no	Palpitaciones.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>		
Raras:		Asma, exacerbación de asma y disnea.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>		
Poco frecuentes:		Erupción cutánea.
Raras:		Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>		
Frecuencia conocida:	no	Mialgias, artralgias.

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy raras:	Dolor torácico.

En algunos pacientes con daños considerables en las córneas, muy raramente se han comunicado casos de calcificación corneal en asociación con el uso del fosfato contenido en los colirios.

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 las 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 la sobredosificación con Latanoprost Kern Pharma.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Latanoprost Kern Pharma: Un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg originó náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por infusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.

La administración intravenosa de latanoprost a monos ha estado asociada a 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 sobredosificación con Latanoprost Kern Pharma, el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiglaucomatosos y mióticos, análogos de prostaglandinas, código ATC: S01EE01.

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular 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 su utilización 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 ó 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 a los vasos sanguíneos retinianos durante el tratamiento crónico 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.

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	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
Media† (EE)				
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	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Media† (EE)				
p-valor vs. timolol	0,6957	1,317		

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 activa biológicamente.

El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.

Los 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, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco.

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. La semivida plasmática es de 17 minutos en el hombre. En los estudios en animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina.

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 sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. En términos generales, latanoprost es bien tolerado, 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 frecuencia respiratoria, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En los estudios en animales no se ha observado que latanoprost tuviera propiedades sensibilizantes.

En 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 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 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

Cloruro de benzalconio.
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato.
Hidrogenofosfato de disodio anhidro.
Cloruro de sodio.
Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

Periodo de validez: 2 años

Período de validez tras la apertura del envase: 4 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en frigorífico (entre 2°C y 8°C).

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tras la primera apertura del frasco: No conservar a temperatura superior a 25°C. El producto se debe desechar cuatro semanas después de abierto aunque no se haya consumido completamente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de baja densidad con tapón de rosca de polietileno de alta densidad.

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

Presentaciones: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml y 6 x 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

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº reg. 71.100

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

Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2013