

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xalatan® 50 microgramas/ml colírio, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de colírio, solução, contém 50 microgramas de latanoprost.

Uma gota contém aproximadamente 1,5 microgramas de latanoprost.

Excipientes com efeito conhecido

Cloreto de benzalcónio 0,2 mg/mL é incluído como conservante.

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado (E339i) 7,70 mg/ml.

Fosfato disódico anidro (E339ii) 1,55 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução.

A solução é um líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Redução da pressão intraocular (PIO) elevada em doentes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular em adultos (incluindo idosos).

Redução da PIO elevada em doentes pediátricos com PIO e glaucoma pediátrico.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (incluindo idosos)

Recomenda-se a administração de uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez ao dia. O efeito ótimo é obtido se o Xalatan for administrado à noite.

A posologia de Xalatan não deve ser superior a uma administração diária já que se demonstrou que se a administração for mais frequente, diminui o efeito redutor da PIO.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve continuar com a administração normal da dose seguinte.

População pediátrica

Xalatan Colírio, solução pode ser utilizado em doentes pediátricos, na mesma posologia utilizada em adultos. Não existem dados disponíveis para recém-nascidos prematuros (com idade gestacional inferior a 36 semanas). Os dados para o grupo etário <1 ano (4 doentes) são limitados (ver secção 5.1).

Metodo de administração

Tal como com qualquer colírio, recomenda-se a compressão do saco lacrimal, no canto medial (oclusão das pálpebras), durante um minuto, para reduzir a possível absorção sistémica. Esta compressão deve ser feita imediatamente após a instilação de cada gota.

As lentes de contacto devem ser removidas antes da instilação do colírio e poderão ser de novo colocadas após 15 minutos.

Se for utilizado mais do que um medicamento oftálmico por via tópica, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, cinco minutos entre eles.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao latanoprost ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Xalatan pode alterar gradualmente a cor do olho por aumento da quantidade de pigmento castanho da íris. Antes do início do tratamento, os doentes devem ser informados da possibilidade de alteração permanente da cor do olho. O tratamento unilateral pode resultar em heterocromia permanente.

Esta alteração na cor do olho é observada predominantemente nos doentes com íris de cor mista, i.e. azul-castanho, cinzento-castanho, amarelo-castanho e verde-castanho. Em estudos com latanoprost, o início da alteração ocorre habitualmente nos primeiros 8 meses de tratamento, raramente durante o segundo ou terceiro ano, e não foi observada após o quarto ano de tratamento. A taxa de progressão da pigmentação da íris diminui com o tempo e é estável durante cinco anos. Os efeitos da pigmentação aumentada para além dos cinco anos não foram avaliados. Num estudo de latanoprost, de desenho aberto e duração de 5 anos, para avaliação da segurança, 33% dos doentes desenvolveram pigmentação da íris (ver secção 4.8). Na maioria dos casos a alteração da cor da íris é ligeira e normalmente não é observável clinicamente. A incidência em doentes com íris de cor mista varia entre 7 a 85%, sendo a incidência maior nos doentes com íris de cor amarelo-castanho. Nos doentes com olhos homogeneamente azuis não se observou qualquer alteração e nos doentes com olhos homogeneamente cinzentos, verdes ou castanhos, a alteração da cor foi observada apenas raramente.

A alteração da cor deve-se ao aumento do conteúdo de melanina nos melanócitos do estroma da íris e não a um aumento no número de melanócitos. Tipicamente, a pigmentação acastanhada em torno da pupila espalha-se concentricamente em direção à periferia nos olhos afetados, embora a totalidade da íris, ou partes desta, possam ficar mais castanhas. A pigmentação castanha da íris não progride após interrupção do tratamento. Nos ensaios clínicos realizados até à data, esta alteração não foi associada a quaisquer sintomas ou alterações patológicas.

Os nevos e as sardas da íris não foram afetados pelo tratamento. Nos ensaios clínicos, não se observou acumulação de pigmento na rede trabecular ou nouro local da câmara anterior. Tendo como base 5 anos de experiência clínica, não se demonstrou que o aumento da pigmentação da íris tenha sequelas clínicas negativas e a administração de Xalatan pode continuar caso surja pigmentação da íris. No entanto, deve-se monitorizar regularmente os doentes, e caso a situação clínica o permita, o tratamento com Xalatan pode ser suspenso.

A experiência com Xalatan é limitada nas situações de glaucoma de ângulo fechado crónico, nos doentes pseudofáquicos com glaucoma de ângulo aberto e no glaucoma pigmentar. Não existe experiência com Xalatan em situações de glaucoma inflamatório e neovascular ou situações de inflamação ocular. O Xalatan não tem efeitos, ou apresenta um efeito reduzido, sobre a pupila, não havendo experiência em termos de ataques agudos de glaucoma de ângulo fechado. Por conseguinte, recomenda-se que o Xalatan seja utilizado com precaução nestas situações até que a experiência com a sua utilização forneça dados mais concretos.

Os dados dos ensaios sobre a utilização do Xalatan durante o período peri-operatório da cirurgia da catarata são limitados. O Xalatan deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Xalatan deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de queratite herpética, e deve ser evitada a sua utilização em casos de queratite ativa por *herpes simplex* e em doentes com antecedentes de queratite herpética recorrente, especificamente associada a análogos das prostaglandinas.

Ocorreram notificações de edema macular (ver secção 4.8) principalmente em doentes afáquicos, pseudofáquicos com rutura da cápsula da lente posterior ou com lentes na câmara anterior, ou em doentes com fatores de risco conhecidos para edema macular cistoide (tais como retinopatia diabética e oclusão da veia central da retina). Xalatan deve ser utilizado com precaução em doentes afáquicos, pseudofáquicos com rutura da cápsula da lente posterior ou com lentes na câmara anterior, ou em doentes com fatores de risco conhecidos para edema macular cistoide.

O Xalatan pode ser usado com precaução em doentes com fatores de risco predisponentes para irites/uveítes.

Existe experiência limitada em doentes com asma, mas foram notificados alguns casos de exacerbação da asma e/ou dispneia na experiência pós-comercialização. Os doentes com asma devem, por isso, ser tratados com precaução até se obter experiência suficiente; ver também secção 4.8.

Observou-se descoloração da pele periorbital, tendo a maioria destes casos ocorrido em doentes Japoneses. Até à data, a experiência demonstra que a descoloração da pele periorbital não é permanente e, em alguns casos, regrediu durante a continuação do tratamento com Xalatan.

O latanoprost pode alterar gradualmente as pestanas e os pelos do olho tratado e das áreas próximas; estas alterações incluem aumento do comprimento, da espessura, da pigmentação, do número das pestanas ou pelos e o crescimento desordenado das pestanas. As alterações das pestanas são reversíveis após descontinuação do tratamento.

Conservante

O Xalatan contém cloreto de benzalcónio, que é frequentemente utilizado como conservante nos medicamentos oftálmicos. A partir dos dados disponíveis, não há diferença no perfil dos acontecimentos adversos das crianças em relação aos adultos. No entanto, os olhos das crianças mostram uma reação forte a determinados estímulos em comparação com os adultos. A irritação pode ter um efeito na adesão ao tratamento nas crianças. Tem sido notificado que o cloreto de benzalcónio causa irritação ocular, sintomas de olhos secos e pode afetar o filme lacrimal e a superfície da córnea. Deve ser utilizado com precaução em doentes com olhos secos e em doentes em que a córnea possa estar comprometida. Em caso de utilização prolongada, os doentes devem ser monitorizados.

Lentes de contacto

As lentes de contacto podem absorver o cloreto de benzalcónio e devem ser removidas antes da aplicação de Xalatan, mas poderão ser de novo colocadas após 15 minutos (ver secção 4.2).

População pediátrica

A eficácia e segurança para o grupo etário <1 ano (4 doentes) são muito limitados (ver secção 5.1).

Não existem dados disponíveis para recém-nascidos prematuros (com idade gestacional inferior a 36 semanas).

Em crianças dos 0-3 anos de idade, que sofrem principalmente de glaucoma congénito primário (GCP), a cirurgia (por exemplo trabeculotomia /goniotomia) continua a ser o tratamento de primeira linha.

Ainda não foi estabelecida a segurança a longo prazo em crianças.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados definitivos disponíveis sobre interações medicamentosas.

Têm existido relatos de elevações paradoxais da PIO após a administração oftálmica concomitante de dois análogos de prostaglandinas. Assim, a utilização de duas ou mais prostaglandinas, de análogos de prostaglandinas ou derivados de prostaglandinas não é recomendada.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança deste medicamento em mulheres grávidas. Possui um risco potencial de efeitos farmacológicos perigosos relativamente ao decurso da gravidez, ao feto ou ao recém-nascido. Por isso, o Xalatan não deverá ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

O latanoprost e os seus metabolitos podem passar para o leite materno, pelo que o Xalatan não deverá ser utilizado por mulheres a amamentar, ou deverá suspender-se o aleitamento.

Fertilidade

Em estudos em animais, latanoprost não demonstrou ter qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Xalatan tem pouca influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Tal como com outras preparações oftálmicas, a instilação de colírios pode causar visão turva transitória. Até que este efeito passe, o doente não deverá conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

A maioria das reações adversas está relacionada com o sistema ocular. Num estudo para avaliar a segurança de latanoprost, de desenho aberto, com a duração de 5 anos, 33% dos doentes desenvolveram pigmentação da íris (ver secção 4.4). Outras reações adversas oculares são geralmente transitórias e estão relacionadas com a dose administrada.

b. Lista das reações adversas

As reações adversas são classificadas por frequência, de acordo com o seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$). Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$
Infeções e infestações				Queratite herpética *§	
Doenças do sistema nervoso			Cefaleias*; tonturas*		
Afeções	Hiperpigme	Queratite	Edema da	Irite*; edema	Alterações

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros <1/10.000
oculares	ntação da íris; hiperemia conjuntival ligeira a moderada; irritação ocular (sensação de queimadura, aspereza, prurido dor aguda, e sensação de corpo estranho); alterações das pestanas e pelos (aumento do comprimento o, espessura, pigmentação e número das pestanas)	puntiforme, maioritaria mente sem sintomas; blefarite; dor ocular, fotofobia; conjuntivite *	pálpebra; secura ocular; queratite*; visão turva; edema macular, incluindo edema macular cistóide*; uveíte*	da córnea*; erosão da córnea; edema periorbital; triquíase; distiquíase; quisto na íris*§; reação cutânea localizada nas pálpebras; escurecimento da pele das pálpebras; pseudo penfigoide da conjuntiva ocular *§	periorbitais e palpebrais que resultam no aprofundamento do sulco palpebral.
Cardiopatias			Angina; palpitações*		Angina instável
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Asma*; dispneia*	Exacerbação da asma	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea	Prurido	
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Mialgia*; artralgia*		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor no peito*		

* Reações adversas identificadas no pós-marketing

§ Frequência das reações adversas estimada utilizando “A Regra dos 3”

Muito raramente foram notificados casos de calcificação da córnea relacionados com a associação da utilização de colírios contendo fosfatos em alguns doentes com córneas significativamente danificadas.

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Não existe informação.

d. População pediátrica

Em dois ensaios clínicos de curta duração (≤ 12 semanas), envolvendo 93 doentes pediátricos (25 e 68) o perfil de segurança foi semelhante ao dos adultos e não foram identificados novos acontecimentos adversos. Os perfis de segurança de curto prazo também foram semelhantes nos diferentes subgrupos pediátricos (ver secção 5.1). Os acontecimentos adversos observados mais frequentemente na população pediátrica, comparativamente aos adultos são: nasofaringite e febre.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Para além da irritação ocular e hiperémia conjuntival, não se conhecem outros efeitos adversos oculares em casos de sobredosagem com Xalatan.

Tratamento

Se o Xalatan for ingerido acidentalmente, a informação seguinte pode ser útil: Um frasco contém 125 microgramas de latanoprost. Mais de 90% do fármaco é metabolizado durante o efeito de primeira passagem pelo fígado. A perfusão intravenosa de 3 microgramas/kg em voluntários saudáveis não causou quaisquer sintomas, embora uma dose de 5,5-10 microgramas/kg tenha causado náuseas, dores abdominais, tonturas, fadiga, vermelhidão com sensação de calor e sudorese. Foi efetuada perfusão de latanoprost em macacos por via intravenosa, em doses até 500 microgramas/kg, não havendo evidência de efeitos importantes sobre o sistema cardiovascular.

A administração intravenosa de latanoprost em macacos foi associada a broncoconstrição transitória. No entanto, nos doentes com asma brônquica moderada, não houve registo de broncoconstrição quando o latanoprost foi administrado por via tópica nos olhos, numa dose sete vezes superior à dose clínica de Xalatan.

No caso de ocorrência de sobredosagem com o Xalatan, o tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 15.4.4. Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma. Análogo das prostaglandinas.
Código ATC: S 01 E E 01.

A substância ativa, o latanoprost, um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$, é um agonista seletivo dos recetores prostanóides FP, que reduz a PIO por aumento da drenagem do humor aquoso. A redução da PIO no homem inicia-se cerca de três a quatro horas após a administração, sendo o efeito máximo obtido após oito a doze horas. A redução da pressão é mantida durante pelo menos 24 horas.

Estudos efetuados em animais e no homem sugerem que o mecanismo de ação principal é o aumento da drenagem uveo-escleral, embora tenha sido referido no homem algum aumento na facilidade de drenagem (diminuição da resistência à drenagem).

Estudos fundamentais demonstraram que o Xalatan é eficaz como monoterapia. Além disso, realizaram-se ainda ensaios clínicos que investigaram o uso combinado. Estes incluíram estudos que demonstram que o latanoprost é eficaz em combinação com antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Estudos de curta duração (1 ou 2 semanas) sugeriram que o efeito do latanoprost é aditivo quando usado em combinação com agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inibidores orais da anidrase carbónica (acetazolamida) e pelo menos parcialmente aditivo quando usado com os agonistas colinérgicos (pilocarpina).

Os ensaios clínicos demonstraram que o latanoprost não apresenta efeitos significativos sobre a produção de humor aquoso. Verificou-se que o latanoprost não apresenta qualquer efeito sobre a barreira sangue/humor aquoso.

O latanoprost não manifesta efeitos, ou estes são negligenciáveis, sobre a circulação sanguínea intraocular, quando utilizado na dose clínica e quando estudado no macaco. No entanto, pode ocorrer hiperémia conjuntival ou episcleral ligeira a moderada durante o tratamento tópico.

O tratamento crónico com latanoprost dos olhos do macaco submetidos a extração extracapsular do cristalino, avaliado por angiografia fluoresceínica, não afetou os vasos sanguíneos da retina.

O latanoprost não induziu a dispersão da fluoresceína no segmento posterior do olho humano pseudofáquico, durante o tratamento de curta duração.

O latanoprost em doses clínicas não revelou qualquer efeito farmacológico significativo sobre os sistemas cardiovascular ou respiratório.

População pediátrica

A eficácia do latanoprost em doentes pediátricos ≤ 18 anos de idade, foi demonstrada num ensaio clínico de dupla ocultação, com a duração de 12 semanas, de latanoprost em comparação com timolol, em 107 doentes com diagnóstico de hipertensão ocular e glaucoma pediátrico. Os recém-nascidos tinham de ter, pelo menos, 36 semanas de idade gestacional. Os doentes receberam latanoprost 50 $\mu\text{g/ml}$ uma vez por dia ou timolol 0,5% (ou opcionalmente 0,25% para os indivíduos com idade inferior a 3 anos), duas vezes por dia. O parâmetro de eficácia primário foi a redução média da PIO desde a linha de base até à Semana 12 do estudo. As reduções médias da PIO nos grupos latanoprost e timolol foram semelhantes. Em todos os grupos etários estudados (0 a < 3 anos, 3 a < 12 anos e 12-18 anos de idade) a redução média da PIO à Semana 12, no grupo da latanoprost, foi semelhante ao do grupo timolol. No entanto, os dados de eficácia na faixa etária dos 0 - < 3 anos de idade, foram baseados em apenas 13 doentes para o latanoprost e não foi demonstrada eficácia relevante a partir dos 4 doentes que representaram o grupo etário 0 - < 1 ano de idade no estudo clínico pediátrico. Não existem dados disponíveis para recém-nascidos prematuros (com menos de 36 semanas de idade gestacional).

As reduções da PIO entre os indivíduos do subgrupo de GPC foram semelhantes entre o grupo latanoprost e o grupo timolol. O subgrupo não-GPC (por exemplo, o glaucoma de ângulo aberto juvenil, glaucoma afáquico) apresentou resultados semelhantes aos do subgrupo GPC.

O efeito na PIO foi observado após a primeira semana de tratamento e foi mantido durante todo o período de 12 semanas de estudo, como em adultos.

Tabela: Redução da PIO (mmHg) à semana 12 por diagnóstico do grupo de tratamento ativo e linha de base

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Linha de Base (EP)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Semana 12: Média da alteração a partir da Linha de Base [†] (EP)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
valor de <i>p</i> vs. timolol	0,2056			
	GPC N=28	Não-GPC N=25	GPC N=26	Não-GPC N=28
Linha de Base (EP)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Semana 12: Média da alteração a partir da Linha de Base [†] (EP)	-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		

EP: erro padrão.

[†] Ajuste estimado com base no modelo de análise da covariância (ANCOVA).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O latanoprost (PM 432,58) é um pró-fármaco de éster isopropílico, por si só inativo, tornando-se biologicamente ativo após hidrólise em ácido de latanoprost.

O pró-fármaco é bem absorvido através da córnea, e todo o fármaco que entra no humor aquoso é hidrolizado durante a passagem através da córnea.

Distribuição

Estudos efetuados no homem indicam que o pico de concentração no humor aquoso é obtido cerca de duas horas após a administração tópica. Após a aplicação tópica nos macacos, o latanoprost é distribuído inicialmente no segmento anterior, na conjuntiva e nas pálpebras. Apenas quantidades mínimas de fármaco alcançam o segmento posterior.

Biotransformação e eliminação

Não há praticamente qualquer metabolismo do ácido de latanoprost no olho. O metabolismo principal ocorre a nível hepático. A semivida plasmática é de 17 minutos no homem. Os principais metabolitos, o 1,2-dinor e o 1,2,3,4-tetranor não apresentam atividade biológica ou apresentam apenas uma atividade biológica mínima nos estudos realizados em animais, sendo excretados principalmente na urina.

População pediátrica

Foi realizado um estudo aberto de farmacocinética das concentrações plasmáticas do ácido latanoprost em 22 adultos e 25 doentes pediátricos (do nascimento até <18 anos de idade) com hipertensão ocular e glaucoma. Todos os grupos etários foram tratados com uma gota de latanoprost 50µg/ml, por dia, em cada olho, por um período mínimo de duas semanas. A exposição sistémica ao ácido latanoprost foi, aproximadamente, duas vezes superior no grupo dos 3 a <12 anos e seis vezes superior em crianças < 3 anos de idade, em comparação com os adultos. No entanto, foi mantida uma ampla margem de segurança para efeitos adversos sistémicos (ver secção 4.9). O tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima foi de 5 minutos após a dose, em todos os grupos etários. O tempo

médio de semivida de eliminação plasmática foi de curta duração (<20 minutos), semelhante em doentes pediátricos e adultos, e não resultou em acumulação de ácido latanoprost na circulação sistêmica em condições de estado estacionário.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade a nível ocular, assim como sistêmica do latanoprost, foram investigadas em várias espécies animais. De uma forma geral, o latanoprost é bem tolerado, apresentando uma margem de segurança entre a dose clínica ocular e a toxicidade sistêmica de pelo menos 1000 vezes. Doses elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 vezes a dose clínica/kg de peso corporal, administradas por via intravenosa a macacos não anestesiados, aumentaram a frequência respiratória, o que reflete, provavelmente, uma broncoconstrição de curta duração. Nos estudos animais, o latanoprost não revelou propriedades de sensibilização.

Não foram detetados efeitos tóxicos a nível do olho com doses até 100 microgramas/olho/dia em coelhos ou no macaco (a dose clínica é de aproximadamente 1,5 microgramas/olho/dia). No entanto, nos macacos, o latanoprost revelou capacidade de indução do aumento de pigmentação da íris.

O mecanismo de aumento de pigmentação parece ser a estimulação da produção de melanina nos melanócitos da íris, não se registando alterações proliferativas. A alteração da cor da íris pode ser permanente.

Nos estudos de toxicidade ocular crónica, a administração de latanoprost em doses de 6 microgramas/olho/dia causou também um aumento da fissuração palpebral. Este efeito é reversível e ocorre em doses acima da dose clínica. Este efeito não foi observado no homem.

O latanoprost revelou-se negativo nos testes de mutação reversa efetuados em bactérias, mutação génica em linfomas do ratinho e testes de micronúcleos do ratinho. Foram observadas aberrações cromossómicas *in vitro* com linfócitos humanos. Observaram-se efeitos semelhantes com a prostaglandina F_{2α}, uma prostaglandina natural, indicando tratar-se de um efeito da classe.

Estudos adicionais de mutagenicidade *in vitro/in vivo* relativos à síntese de ADN não programada em ratos revelaram-se negativos, indicando que o latanoprost não apresenta potencial mutagénico. Os estudos de carcinogenicidade efetuados no ratinho e nos ratos foram negativos.

O latanoprost não revelou qualquer efeito sobre a fertilidade de machos e fêmeas nos estudos em animais. No estudo de embriotoxicidade efetuado em ratos, não se registou qualquer efeito embriotóxico com doses intravenosas (5, 50 e 250 microgramas/kg/dia) de latanoprost. No entanto, o latanoprost induziu efeitos embrioletais em coelhos, para doses de 5 microgramas/kg/dia e superiores.

A dose de 5 microgramas/kg/dia (aproximadamente 100 vezes a dose clínica) causou toxicidade embriofetal significativa, caracterizada por aumento da incidência de reabsorção tardia e aborto e redução do peso fetal.

Não se detetou qualquer potencial teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Cloreto de benzalcónio

Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado (E339i)

Fosfato dissódico anidro (E339ii)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Estudos *in vitro* demonstraram a ocorrência de precipitação quando se misturam colírios contendo timerosal com Xalatan. Se tais fármacos forem utilizados, os colírios devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, cinco minutos.

6.3 Prazo de validade

Antes da primeira abertura: 2 anos

Após primeira abertura do recipiente: 4 semanas

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Após primeira abertura: utilizar no prazo de 4 semanas (ver secção 6.3).

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco conta-gotas (5 ml) de polietileno com tampa de enroscar e invólucro de proteção de polietileno. Cada frasco conta-gotas contém 2,5 ml de colírio, solução, correspondendo a aproximadamente 80 gotas de solução.

Tamanho das embalagens: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2547388 - 1 frasco conta-gotas x 2,5 ml de PE (tampa de enroscar e invólucro de proteção)

Nº de registo: 2547487 - 3 frascos conta-gotas x 2,5 ml de PE (tampa de enroscar e invólucro de proteção)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 de agosto de 1997

Data da última renovação: 2 de novembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2018

