

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Viatris 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.

#### Excipientes con efecto conocido:

Un ml de colirio en solución contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio y 6,34 mg de fosfato

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.

pH: 6,4-7,0.

Osmolalidad: 240-290 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.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):*

La dosis 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.

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

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

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 la aplicación de las gotas, y se debe esperar, al menos, 15 minutos antes de volver a colocarlas.

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

#### *Población pediátrica:*

Latanoprost colirio se puede utilizar en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No hay datos disponibles para recién nacidos prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación). Los datos del grupo de menores de 1 año de edad son limitados (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Via oftálmica

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo latanoprost, al cloruro de benzalconio o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Cambios en el color de los ojos / la pigmentación del iris durante el tratamiento*

Latanoprost Viatris 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 ensayos realizados 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 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 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 azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado solo raramente.

En un estudio pediátrico observacional a largo plazo en el que se evaluaron los cambios de hiperpigmentación en el ojo entre pacientes con glaucoma pediátrico, se observó un oscurecimiento del color del iris y una pigmentación localizada del iris en un grado ligeramente mayor en los pacientes expuestos al grupo de latanoprost en comparación con el grupo no expuesto (ver sección 5.1).

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 Viatris 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 Viatris deberá ser interrumpido.

#### *Condiciones en las que hay poca experiencia de uso de latanoprost*

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

#### *Cirugía de cataratas*

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

#### *Queratitis herpética*

Latanoprost Viatris 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.

#### *Edema macular*

Se han notificado casos de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en pacientes afáquicos, en 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 Viatris 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.

#### *Iritis / uveítis*

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, Latanoprost Viatris puede utilizarse, pero con precaución.

#### *Uso en pacientes con asma*

La experiencia en pacientes con asma es limitada, 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.

#### *Decoloración de la piel periorbitaria*

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 Viatriis.

#### *Efectos en las pestañas y el vello del párpado del ojo*

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.

#### *Población pediátrica*

Los datos de eficacia y seguridad del grupo de menores de 1 año de edad son muy limitados (ver sección 5.1). No hay datos disponibles para recién nacidos prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

En niños de 0 a 3 años de edad que padecen principalmente de GCP (glaucoma congénito primario), la cirugía (por ejemplo, trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.

#### *Cloruro de benzalconio*

Este medicamento contiene cloruro de benzalconio que se emplea frecuentemente como conservante 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 altera el color de las lentes de contacto blandas. En pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la córnea esté afectada, que utilicen Latanoprost Viatriis con frecuencia o durante un periodo prolongado, se realizará un estrecho seguimiento. Las lentes de contacto blandas podrían absorber el cloruro de benzalconio por eso se debe retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas (ver la sección 4.2).

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

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

No se han realizado estudios de interacciones.

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

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

En los estudios en animales no se ha detectado que el latanoprost tenga 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 producir una visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### **a. Resumen del perfil de seguridad**

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes 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.

#### **b. Tabla de reacciones adversas**

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

<b>Clasificación de órgano y sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>
Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*§	
Trastornos del sistema nervioso			Dolor de cabeza*; mareo*		
Trastornos Gastrointestinales			Náuseas Vómitos		

Clasificación de órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos oculares	Hiperpigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (ardor, picazón, escozor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello en el párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas)	Queratitis puntiforme, en su mayoría sin síntomas; blefaritis; dolor ocular; fotofobia; conjuntivitis *	Edema palpebral; ojo seco; queratitis*; visión borrosa; edema macular, incluido edema macular cistoide*; uveítis	Iritis*; edema corneal*; erosión corneal; edema periorbital; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*§; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados; pseudopemfigoid e de la conjuntiva ocular*§	Alteraciones periorbitarias y del párpado que resultan en la profundización del surco palpebral
Trastornos cardíacos			Angina; palpitaciones *		Angina inestable
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma*; disnea*	Exacerbación de asma	
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*		

\* Reacción adversa identificada después de la comercialización

§ Frecuencia de la reacción adversa calculada mediante la regla de tres

En muy raras ocasiones se han comunicado casos de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contengan fosfato en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

### c. Descripción de determinadas reacciones adversas

No se proporciona información.

### d. Población pediátrica

En dos ensayos clínicos a corto plazo ( $\leq 12$  semanas), con 93 (25 y 68) pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevas reacciones adversas. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares (ver sección 5.1). Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con los adultos fueron: nasofaringitis y pirexia.

En un estudio pediátrico observacional a largo plazo en el que participaron 115 pacientes, el perfil de seguridad fue consistente con el notificado en estudios pediátricos previos y no se identificaron nuevos acontecimientos adversos (ver sección 5.1).

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

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

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Latanoprost Viatris: 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 produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces mayores que durante el tratamiento clínico y no indujo síntomas, sin embargo, una dosis de entre 5,5 y 10 microgramos/kg provocó 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 se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de Latanoprost Viatris, no se observó broncoconstricción.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular 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 se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

#### Eficacia clínica y seguridad

En los ensayos pivotaes se ha 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 o 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).

Los ensayos clínicos han mostrado que latanoprost no ejerce 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.

La administración crónica de latanoprost no afectó a los vasos sanguíneos retinianos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, 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.

No se ha observado que la administración de latanoprost a dosis clínicas tenga efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

El estudio publicado *United Kingdom Glaucoma Treatment Study* (UKGTS), un ensayo clínico aleatorizado, triple enmascarado y controlado con placebo, evaluó la eficacia del colirio de latanoprost (50 mcg/ml) en la preservación del campo visual en 516 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) leve a moderado de reciente diagnóstico. En el grupo placebo, cincuenta y nueve pacientes (25,6%; IC del 95%: 20,1–31,8) presentaron un deterioro del campo visual compatible con glaucoma, frente a 35 pacientes (15,2%; IC del 95%: 10,8–20,4) en el grupo tratado con latanoprost ( $p=0,006$ ), esta diferencia se asoció a una reducción de la presión intraocular (PIO) respecto al valor basal de 3,8 mmHg en el grupo de latanoprost y de 0,9 mmHg en el grupo placebo (ajuste mediante la última observación disponible). El tiempo hasta el primer episodio de deterioro fue significativamente mayor en el grupo tratado con latanoprost que en el grupo placebo (HR ajustado: 0,44; IC del 95%: 0,28–0,69;  $p=0,0003$ ). A pesar de la interrupción anticipada del estudio tras el análisis intermedio basado en el desenlace primario, tiempo hasta el evento, y de la posible limitación por el elevado número de pacientes que abandonaron el seguimiento, el estudio demostró que la reducción de la PIO con latanoprost retrasó el deterioro del campo visual en algunos pacientes con glaucoma de ángulo abierto leve a moderado.

#### Población pediátrica

La eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos menores de 18 años fue demostrada en un estudio clínico doble-ciego de 12 semanas de duración, 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 50 microgramos/ml de latanoprost una vez al día o timolol 0,5% (u opcionalmente 0,25% en el caso de sujetos 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), 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 3 años 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 (ver tabla 1) y se mantuvo a lo largo del periodo de 12 semanas del estudio, como en los adultos.

**Tabla 1: 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 Media†(EE)	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
Valor p vs. timolol	0.2056			
	PCG N=28	Non=PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG 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 Media†(EE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
Valor p vs. timolol	0.6957	0.1317		

EE: Error Estándar.

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

Se diseñaron dos estudios no intervencionales (NI) de seguridad a largo plazo posteriores a la autorización (PASS) para determinar la tasa de incidencia de cambios de hiperpigmentación del ojo durante un total de 10 años de seguimiento combinando los datos recogidos durante el periodo de 3 años del estudio y el estudio de seguimiento ampliado de 7 años entre pacientes pediátricos con glaucoma o PIO elevada. Un total de 115 pacientes fueron transferidos del estudio principal y formaron parte del conjunto de análisis completo (FAS). Los pacientes elegibles para el estudio (< 18 años) se clasificaron en 3 grupos: 76 pacientes en el grupo de latanoprost (tratados continuamente con latanoprost durante  $\geq 1$  mes); 1 paciente en el grupo de análogos de prostaglandina sin latanoprost (PGA) (tratados continuamente con PGA sin latanoprost durante  $\geq 1$  mes); y 38 en PGA no expuestos (no tratados continuamente con ningún PGA durante  $\geq 1$  mes). El resultado del estudio indicó que sólo se observaron cambios de hiperpigmentación ocular en un pequeño número de pacientes de ambos grupos de tratamiento, con mayor tasa en el grupo expuesto a latanoprost que en el grupo no expuesto a PGA. Las tasas de hiperpigmentación de las pestañas fueron del 4,5% frente al 0% y las tasas de hiperpigmentación del iris fueron del 6,0% frente al 3,0% en el grupo expuesto a latanoprost y en el grupo no expuesto a PGA, respectivamente. Las tasas de incidencia (por 100 pacientes-año) de cambios de hiperpigmentación en el ojo fueron bajas y comparables en ambos grupos de tratamiento: alargamiento de pestañas 2,53 frente a 3,35, hiperpigmentación del iris 0,92 frente a 0,42, e hiperpigmentación de pestañas: 0,69 frente a ninguna.

No se consideraron acontecimientos adversos graves (SAEs) relacionados con el tratamiento del estudio. La mayoría de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) notificados pertenecían a la clase de órganos del sistema de trastornos oculares, que fueron en su mayoría leves y se notificaron con mayor frecuencia en el grupo expuesto a latanoprost que en el grupo no expuesto a PGA. No se identificaron problemas de seguridad clínicamente significativos o nuevos problemas de seguridad/diferentes frecuencias de acontecimientos adversos (AEs) en comparación con el perfil de seguridad existente. En general, las tasas de criterios de valoración de seguridad observadas en este estudio son comparables a las tasas de AE comunicadas en estudios pediátricos anteriores.

## **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 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.

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.

### Distribución

Después de la administración tópica a monos, 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 50 microgramos/ml, una gota diaria en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas.

La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a menores 12 años de edad y 6 veces superior en niños menores de 3 años de edad en comparación con los adultos, aunque se mantuvo un amplio margen de seguridad para los efectos adversos sistémicos (ver sección 4.9).

El tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos tras la aplicación de la dosis en todos los grupos de edad. La semivida de eliminación plasmática media fue corta (inferior a 20

minutos), similar en pacientes pediátricos y adultos, y no dio lugar a que el ácido de latanoprost se acumulara en la circulación sistémica bajo las condiciones del estado estacionario.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. En términos generales, latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al 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, , producían 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<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 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 se ha observado potencial teratogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Cloruro de benzalconio.  
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato.  
Fosfato disódico.  
Cloruro de sodio.  
Agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

Los estudios realizados *in vitro* han mostrado que se produce una precipitación cuando Latanoprost Viatris 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**

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 translúcido de polietileno de baja densidad con tapón blanco 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**

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

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

71102

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

Fecha de la primera autorización: 19/febrero/2010

Fecha de la última renovación: 20/mayo/2015

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

11/2025