FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost Teva-ratiopharm 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:
- 0,2 mg/ml de cloruro de benzalconio.
- 6,43 mg/ml de fosfatos (4,60 mg/ml de dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, 4,74 mg/ml de hidrogenofosfato de disodio) (ver sección 4.8).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.
La solución es un líquido prácticamente 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 (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada).
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 (incluidas personas 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.

Población pediátrica
Latanoprost 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 son muy limitados (ver sección 5.1).

Forma de administración

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vía oftálmica

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 se debe realizar 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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de 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 homogéneamente gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado sólo raramente.

En un estudio pediátrico observacional a largo plazo que evaluó los cambios de hiperpigmentación en el ojo entre pacientes con glaucoma pediátrico, se observó oscurecimiento del color del iris y 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost 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 en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular. Latanoprost ejerce muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por 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 perioperatorio 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.

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 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.

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

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.

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.

Cloruro de benzalconio

Latanorpost Teva-ratiopharm contiene cloruro de benzalconio, que es frecuentemente utilizado como conservante en productos oftálmicos. El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Se deben retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas (ver sección 4.2).

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa irritación ocular, síntomas de ojos secos y puede afectar a la película lagrimal y la superficie corneal. Latanorpost Teva-ratiopharm se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la cornea pueda estar afectada. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes en caso de uso prolongado.

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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se dispone de datos definitivos sobre la interacción del medicamento.

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
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 no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia
Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que latanoprost 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 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 Latanorpost Teva-ratiopharm sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con otros colirios, la instilación de las gotas oftálmicas puede causar una visión borrosa transitoria. Hasta que ésta se aclare, los pacientes no deben conducir o 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. Lista tabulada de reacciones adversas
Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 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** **≥1/10**	**Frecuentes** **≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes** **≥1/1.000 a <1/100**	**Raras** **≥1/10.000 a <1/1.000**	**Muy raras** **<1/10.000**
Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*§	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas)	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 periorbital; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*§; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*§	Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado
Trastornos cardiacos			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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

§Frecuencia de la RAM calculada usando la “regla de 3”

Fosfatos
En pacientes con un daño significativo de la cornea, se han notificado casos muy raros de calcificación corneal asociados al uso de colirios conteniendo fosfatos.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas
No se aporta información.

d. 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.
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 eventos 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

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

Tratamiento
La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost: 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 produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó 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, no se observó broncoconstricción.

En caso de sobredosis con latanoprost, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 humanos 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).

En los ensayos pivotales 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 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo cuando se administra en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

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.

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 50 microgramos/ml 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El efecto sobre la PIO se observó tras la primera semana de tratamiento (ver tabla) 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 Media†(EE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
Valor de p 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 Media†(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
Valor de 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 de seguridad post-autorización (PASS) a largo plazo, no intervencionistas (NI), para describir la tasa de incidencia de cambios de hiperpigmentación ocular durante un total de 10 años de seguimiento combinando los datos recopilados durante el período 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 original y formaron parte del Conjunto de Análisis Completo. Los pacientes elegibles para el estudio (<18 años) se clasificaron en 3 grupos: 76 pacientes en el grupo de latanoprost (tratados de forma continua con latanoprost durante ≥ 1 mes); 1 paciente en el grupo de análogos de prostaglandinas (PGA) no latanoprost (tratado de forma continua con PGA no latanoprost durante ≥ 1 mes); y 38 en el grupo de no expuestos a PGA (no tratados de forma continua con ningún PGA durante ≥ 1 mes). El resultado del estudio indicó que los cambios de hiperpigmentación ocular se observaron solo en un pequeño número de pacientes en ambos grupos de tratamiento, con una 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 de hiperpigmentación del iris fueron del 6,0% frente al 3,0% en los grupos expuesto a latanoprost y no expuesto a PGA, respectivamente. Las tasas de incidencia (por 100 pacientes-año) de cambios de hiperpigmentación ocular fueron bajas y comparables en ambos grupos de tratamiento: alargamiento de las pestañas: 2,53 frente a 3,35; hiperpigmentación del iris: 0,92 frente a 0,42; e hiperpigmentación de las pestañas: 0,69 frente a ninguna.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se consideraron eventos adversos graves (EAG) relacionados con el tratamiento del estudio. La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) notificados se clasificaron como trastornos oculares, siendo en su mayoría leves y 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 ni nuevos problemas de seguridad/frecuencias diferentes de eventos adversos (EA) en comparación con el perfil de seguridad existente. En general, la tasa de criterios de valoración de seguridad observados en este estudio es comparable a las tasas de EA notificados en estudios pediátricos previos.

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 biológicamente activa.

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

Distribución
Los ensayos realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica. Después de la administración tópica a monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco.

Biotransformación y eliminación
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 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 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 $F_{2\alpha}$, 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 ha observado potencial teratogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Período de validez: 2 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Período de validez tras la primera 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 frasco 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

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.101

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

Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios