

Nº Ref.:MT763157/16

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 7455/16

Santiago, 13 de abril de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Ana María Karachon Carrillo, Responsable Técnico y D. Carlos Eduardo Murillo Medina, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT763157, de fecha de 11 de abril de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL (LATANOPROST), Registro Sanitario Nº F-56/12;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 11 de abril de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-56/12 del producto farmacéutico XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL (LATANOPROST).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016041133617066, emitido por Tesorería General de la República con fecha 11 de abril de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL (LATANOPROST)**., registro sanitario Nº F-56/12, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XALATAN® Solución oftálmica 50 mcg/mL
(Latanoprost)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XALATAN® Solución oftálmica 50 mcg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Conforme a la última fórmula aprobada en el registro

Cada ml contiene 50 mcg de latanoprost.

Una gota contiene aproximadamente 1,5 mcg de latanoprost.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada (PIO) 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 Método de Administración

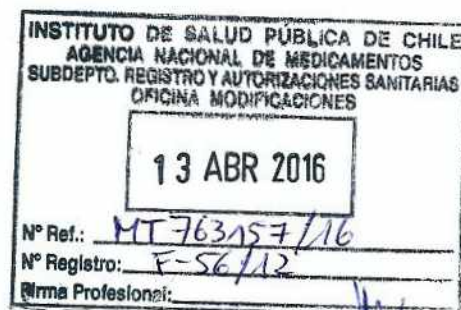
Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

Una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si se administra latanoprost al atardecer.

La dosis de latanoprost no deberá exceder de una vez al día puesto que se ha mostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la ~~presión intraocular~~ PIO.

Si se omite una dosis, el tratamiento deberá continuar con la siguiente dosis de manera normal.

Latanoprost puede utilizarse concomitantemente con otras clases de productos farmacéuticos oftálmicos tópicos para disminuir la PIO. Si se está usando más de un fármaco oftálmico



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

tópico, los fármacos deberán ser administrados con una diferencia de por lo menos cinco minutos entre ellos.

Se deberán retirar los lentes de contacto antes de la instilación de las gotas en los ojos y se pueden volver a colocar después de quince minutos. (Ver sección ~~4.4—Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso—General~~).

Población Pediátrica

Las gotas oculares Xalatan® pueden ser usadas en pacientes pediátricos en la misma posología que en adultos. No hay datos disponibles para lactantes de pre-término (menos de 36 semanas de edad gestacional). Datos en el grupo de edad < 1 año (4 pacientes) son limitados (Ver sección 5.1).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a latanoprost o a cualquier otro componente del producto.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

General:

~~Este producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto. (Ver sección 4.2 Posología y Método de Administración).~~

Ocular:

Cambios en la pigmentación del iris

Latanoprost puede aumentar gradualmente el pigmento café del iris. El cambio de color del ojo se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos estromales del iris, en lugar de un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris se vuelven más café. El cambio en el color del iris es leve en la mayoría de los casos y no puede ser detectado clínicamente. El aumento en la pigmentación del iris en uno o ambos ojos se ha documentado predominantemente en pacientes que tienen iris de color mezclado que contienen el color café como color base. Ni los *nevi* ni las pecas del iris se han visto afectados por el tratamiento. En los estudios clínicos no se ha observado acumulación del pigmento en la malla trabecular o en cualquier otra parte en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris durante cinco años, no hubo evidencia de consecuencias adversas debido a la pigmentación aumentada aún cuando la administración de latanoprost continuaba. Estos resultados son consistentes con la experiencia clínica post-comercialización desde 1996. Además, la reducción de la PIO fue similar entre los pacientes independientemente del desarrollo de la pigmentación aumentada del iris. Por lo tanto, el tratamiento con latanoprost puede continuar en pacientes que desarrollan aumento en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

la pigmentación del iris. Estos pacientes deberán ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse.

El inicio de la pigmentación aumentada del iris ocurre típicamente dentro del primer año de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado después del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y es estable a los cinco años. Los efectos de la pigmentación aumentada después de los cinco años no han sido evaluados. Durante los estudios clínicos, el aumento en el pigmento café del iris no ha mostrado progresar cuando se discontinúa el tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

Existe la posibilidad de heterocromía en pacientes que reciben tratamiento unilateral.

Cambios en párpados y pestañas

Se ha reportado oscurecimiento en la piel del párpado, que puede ser reversible, en asociación con el uso de latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado; estos cambios incluyen aumento en la longitud, espesor, pigmentación y número de pestañas o vellos y crecimiento sin dirección de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al discontinuar el tratamiento.

~~Existe el potencial para heterocromía para pacientes que reciben tratamiento unilateral.~~

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con latanoprost. Estos reportes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con cápsula de lente posterior desgarrada, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular. Se recomienda tener precaución cuando se utilice latanoprost en estos pacientes.

Glaucoma

Existe experiencia limitada con latanoprost en el tratamiento de glaucoma neovascular inflamatorio. Por lo tanto, se recomienda que latanoprost se deba utilizar con precaución en estas condiciones hasta que se tenga mayor experiencia.

Queratitis herpética

Xalatan® debería utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debería evitarse en casos de queratitis por herpes simple activa y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandina.

Población Pediátrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

Datos de eficacia y seguridad en el grupo de edad <1 año (4 pacientes) son muy limitados (Ver sección 5.1). No hay datos disponibles para los recién nacidos prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

En los niños de 0 a < 3 años de edad que sufren principalmente de GPC (Glaucoma Primario Congénito), cirugía (por ejemplo, trabeculotomía/goniotomía) sigue siendo el tratamiento de primera línea.

La seguridad a largo plazo en niños no ha sido aún establecida.

Lentes de contacto

Este producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto. (Ver sección 4.2)

4.5 Interacciones con otros medicamentos y Otras Formas de Interacción

Existen reportes de elevaciones paradójicas en PIO después de la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

No se ha observado que latanoprost tenga efecto alguno sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. (Ver la sección **5.3 Datos preclínicos de seguridad** *Deterioro de la fertilidad* **Latanoprost**)

Embarazo:

No se han conducido estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Latanoprost se deberá utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. (Ver sección **5.3 Datos de Seguridad Preclínica** *Deterioro de la Fertilidad*).

Lactancia:

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por lo tanto se deberá utilizar Latanoprost con precaución en mujeres que están amamantando.

4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir y de usar Máquinas

La instilación de gotas para los ojos puede provocar visión borrosa transitoria. Hasta que se haya resuelto, los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

4.8 Reacciones Adversas**Estudios Clínicos:**

Los siguientes eventos fueron considerados relacionados con el fármaco:

Desordenes Oculares: Irritación ocular (ardor, sensación de ojos arenosos, comezón, escozor, y sensación de cuerpo extraño), blefaritis, hiperemia conjuntival, dolor de ojos, aumento de la pigmentación del iris (ver sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**), erosiones epiteliales puntuadas transitorias, y edema de los párpados.

Desordenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: Erupeción de la piel.

Vigilancia Post-Comercialización:

Se han reportado los siguientes eventos adicionales:

Desordenes del Sistema Nervioso: mareos, cefalea.

Desordenes Oculares: Edema corneal y erosiones corneales; conjuntivitis; cambios en el vello y pestañas (aumento de longitud, espesor, pigmentación y número); iritis/ uveítis; queratitis; edema macular, incluyendo edema macular cistoide; pestañas mal dirigidas que algunas veces resulta en irritación del ojo; visión borrosa, fotofobia, cambios periorbitales y de los párpados que generan la profundización del surco palpebral. (Ver sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Desordenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales: Asma, agravación del asma, ataques agudos de asma, y disnea.

Desordenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: Oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados y reacción localizada de la piel en los párpados.

Desordenes de Tejido Músculo-esquelético y Conectivo: Dolor muscular/articular.

Desordenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración: Dolor de pecho no específico.

Infecciones e Infestaciones: No conocidas: queratitis herpética.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) e incidencia actual (frecuencias numéricas) incluida.

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética *	-
	Cefalea*	0,82
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*	0,35
	Irritación ocular (ardor, sensación de ojos arenosos, comezón, escozor, y sensación de cuerpo extraño)	3,87
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3,03
	Hiperpigmentación del iris	2,08
	Conjunctivitis*	1,38
	Blefaritis	1,21
	Cambios en los vellos y pestañas del párpado (aumento de longitud, espesor, pigmentación y número de pestañas)† *	0,99**
	Dolor ocular	0,95**
	Fotofobia*	0,37
	Queratitis*	0,23
	Uveítis*	0,16
	Edema macular incluyendo edema macular cistoide*	0,16
	Edema palpebral	0,12
	Iritis*	0,02
	Edema corneal*	0,02
	Triquiasis*	-
	Queratitis Punctata*	-
Trastornos oculares	Visión borrosa *	-
	Erosión corneal*	-
	Cambios periorbitales y del párpado que resultan en el hundimiento del surco palpebral*	-
	Oscurcimiento de la piel palpebral de los párpados*	-
	Reacción cutánea localizada en los párpados*	-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos cardíacos	Quiste en iris*	-
	Pseudopapiloedema de la conjuntiva ocular*	-
	Angina	0,31
	Palpitaciones*	0,12
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Angina inestable*	-
	Disnea*	0,29
	Asma*	0,12
	Agravamiento del asma*	-
	Ataques agudos de asma*	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	0,19
	Prurito	0,04
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia*	0,21
	Mialgia*	0,10
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dolor de pecho*	0,10

* RAM identificada post-comercialización

† El término usado para la asignación de frecuencia era Hipertricosis

** Debido a que las frecuencias están tan cerca de 1.0, se ha asignado el valor más conservador a las RAM.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

Reacciones adversas reportadas con el uso de gotas oftálmicas que contienen buffer de fosfatos

En raras ocasiones se han informado casos de calcificación corneal asociada con el uso de gotas oculares que contienen fosfatos en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

Población Pediátrica

En dos ensayos clínicos a corto plazo (≤ 12 semanas), que involucró a 93 (25 y 68) pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no fueron identificados nuevos eventos adversos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subconjuntos pediátricos también fueron similares (véase la sección 5.1). Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con adultos son: nasofaringitis y fiebre.

4.9 Sobredosis

Si ocurre sobredosis con latanoprost, el tratamiento deberá ser sintomático.

Además de la irritación ocular e hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares con sobredosis de latanoprost.

Si latanoprost se ingiere accidentalmente, la siguiente información puede ser útil: Un frasco de 2,5 ml contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% es metabolizado durante el primer paso a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 mcg/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero a una dosis de 5,5 -10 mcg/kg provocó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, bochornos y sudoración. En pacientes con asma bronquial moderada, no se indujo broncoconstricción por latanoprost cuando fue aplicado tópicamente en los ojos en una dosis de siete veces la dosis clínica de latanoprost. (Ver sección **5.3—Datos de Seguridad Preclínica—Efectos Sistémicos/Oculares**).

~~Si ocurre sobredosis con latanoprost, el tratamiento deberá ser sintomático.~~

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La sustancia activa latanoprost, un análogo de prostaglandina $F2\alpha$, es un agonista selectivo del receptor de prostanoide FP que reduce la ~~presión intraocular~~ PIO aumentando el flujo externo de humor acuoso, primariamente a través de la vía uveoescleral y también a través de la malla trabecular. La reducción de la presión intraocular en el hombre se inicia aproximadamente tres a cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza después de ocho a doce horas. La reducción en la presión se conserva por lo menos durante 24 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

Los estudios clínicos han mostrado que latanoprost no tiene efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha encontrado que latanoprost tenga algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

Latanoprost no indujo fuga de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos humanos pseudofácicos durante el tratamiento a corto plazo.

No se ha encontrado que Latanoprost a dosis clínicas tenga algún efecto farmacológico significativo sobre el sistema cardiovascular o respiratorio.

Población Pediátrica

La eficacia de Xalatan en pacientes pediátricos ≤ 18 años de edad se demostró en un estudio clínico de 12 semanas, doble ciego de latanoprost en comparación con timolol en 107 pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma pediátrico. Se requirió que los recién nacidos tuviesen al menos 36 semanas de edad gestacional. Los pacientes recibieron latanoprost 0,005% una vez al día o timolol 0,5% (u, opcionalmente, un 0,25% para los sujetos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue la reducción media de la ~~presión intraocular~~ (PIO) desde la línea basal a la semana 12 del estudio. La reducción media de la PIO en los grupos latanoprost y timolol fue similar. En todos los grupos etáreos estudiados (de 0 a < 3 años, 3 años a < 12 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 < 3 años se basaron en sólo 13 pacientes para latanoprost y no se demostró una eficacia relevante en los 4 pacientes que representan el grupo de edad de 0 a < 1 año de edad en el estudio clínico pediátrico. No hay datos disponibles para los recién nacidos prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

La reducción de la PIO entre los sujetos del subgrupo de glaucoma infantil congénita primaria (PCG) fue similar entre los grupos de latanoprost y de timolol. El subgrupo no-PCG (por ejemplo, glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquico) mostró resultados similares a los del subgrupo PCG.

El efecto sobre la PIO fue visto después de la primera semana de tratamiento y se mantuvo durante todo el período de 12 semanas de estudio, como en los adultos (Ver tabla 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

Tabla 2: Reducción de PIO (mmHg) en la semana 12 por grupo de tratamiento activo y diagnóstico

	<u>inicial</u>			
	<u>Latanoprost</u>		<u>Timolol</u>	
	<u>N=53</u>		<u>N=54</u>	
Media inicial (EE)	<u>27,3 (0,75)</u>		<u>27,8 (0,84)</u>	
Cambio en la semana 12 con respecto a la media inicial* (EE)	<u>-7,18 (0,81)</u>		<u>-5,72 (0,81)</u>	
Valor de p frente a timolol	<u>0,2056</u>			
	<u>GCP</u>	<u>No GCP</u>	<u>GCP</u>	<u>No GCP</u>
	<u>N=28</u>	<u>N=25</u>	<u>N=26</u>	<u>N=28</u>
Media inicial (EE)	<u>26,5 (0,72)</u>	<u>28,2 (1,37)</u>	<u>26,3 (0,95)</u>	<u>29,1 (1,33)</u>
Cambio en la semana 12 con respecto a la media inicial* (EE)	<u>-5,90 (0,98)</u>	<u>-8,66 (1,25)</u>	<u>-5,34 (1,02)</u>	<u>-6,02 (1,18)</u>
Valor de p frente a timolol	<u>0,6957</u>	<u>0,1317</u>		

EE: Error estándar

* Cálculo ajustado en base a un modelo de análisis de covarianza (ANOVA)

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea en donde el pro-fármaco éster isopropílico se hidroliza a la forma ácida para ser biológicamente activo. Los estudios en seres humanos indican que la concentración máxima ~~peak~~ en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica.

Distribución:

El volumen de distribución en humanos es $0,16 \pm 0,02$ L/kg. El ácido de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras cuatro horas, y en plasma solo durante la primera hora después de la administración local.

Metabolismo:

Latanoprost, un pro-fármaco de éster isopropílico, es hidrolizado por esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost que alcanza la circulación sistémica es metabolizado primariamente por el hígado a los metabolitos 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor vía la β -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost del plasma humano, después de la administración intravenosa y tópica, es rápido ($t_{1/2}$ = 17 min). La depuración sistémica es aproximadamente 7 mL/min/kg. Después de la β -oxidación hepática, los metabolitos son principalmente eliminados vía renal. Aproximadamente el 88% y el 98% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la dosificación tópica e intravenosa, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL**Población Pediátrica:**

Un estudio farmacocinético abierto de las concentraciones plasmáticas de ácido de latanoprost se llevó a cabo en 22 adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a menores de 18 años de edad) con hipertensión ocular y glaucoma. Todos los grupos etáreos fueron tratados con latanoprost 0.005%, una gota al día en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica del ácido latanoprost fue aproximadamente 2 veces más alta en el grupo de 3 a < 12 años y 6 veces mayor en niños menores de 3 años de edad en comparación con los adultos, pero se mantuvo un amplio margen de seguridad para efectos adversos sistémicos (Ver sección 4.9). El tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos después de la dosis en todos los grupos etarios. La vida media de la eliminación plasmática media fue corta (< 20 minutos), similar para los pacientes pediátricos y adultos, y no dio lugar a la acumulación de ácido de latanoprost en la circulación sistémica en condiciones de estado estacionario.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica*Efectos Sistémicos/Oculares:*

La toxicidad ocular así como la sistémica de latanoprost ha sido investigada en varias especies animales. Generalmente, latanoprost es bien tolerado con un margen de seguridad entre la dosis ocular clínica y la toxicidad sistémica por lo menos de 1000 veces. Dosis altas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administrada intravenosamente a monos no anestesiados ha mostrado aumentar la frecuencia respiratoria probablemente reflejando broncoconstricción de corta duración. En monos, se realizó una infusión intravenosa de latanoprost en dosis de hasta 500 mcg/kg sin efectos mayores sobre el sistema cardiovascular. En estudios animales, no se encontró que latanoprost tuviera propiedades sensibilizadoras.

En el ojo, no se han detectado efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día en conejos o monos (la dosis clínica es aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). Latanoprost no tiene efectos, o bien estos son despreciables, sobre la circulación sanguínea intraocular cuando se utilizó a la dosis clínica y se estudió en monos.

En estudios de toxicidad ocular crónica, la administración de latanoprost, 6 microgramos/ojo/día, también ha mostrado inducir fisura palpebral aumentada. Este efecto es reversible y ocurre a dosis por arriba del nivel de dosis clínica. El efecto no se ha observado en humanos.

Carcinogénesis:

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fueron negativos.

*Mutagénesis:***FOLLETO DE INFORMACIÓN**
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

Latanoprost fue negativo en pruebas de mutación inversa en bacterias, mutación de genes en linfoma de ratón y prueba de micronúcleo de ratón. Se observaron aberraciones de cromosomas *in vitro* con linfocitos humanos. Se observaron efectos similares con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina natural, e indica que este es un efecto de la clase.

Estudios adicionales de mutagenicidad en síntesis no programada de ADN *in vitro/ in vivo* en ratas fueron negativos e indicaron que latanoprost no tiene potencia mutagénica.

Deterioro de la Fertilidad:

No se ha encontrado que latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. En estudios de embriotoxicidad en ratas, no se observó embriotoxicidad a dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos /kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embrioletales en conejos a dosis de 5 microgramos/ kg/día y superiores. Latanoprost ha mostrado provocar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por aumento de incidencias de resorción tardía y aborto y peso fetal reducido cuando se administró en dosis intravenosas de aproximadamente 100 veces la dosis humana.

Teratogénesis:

No se ha detectado potencial teratogénico.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes, conforme a la última fórmula aprobada en el registro

Fosfato dibásico de sodio anhidro, Fosfato monobásico de sodio monohidratado, Cloruro de sodio, Cloruro de benzalconio, Agua para inyectables, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Los estudios *in vitro* han demostrado que ocurre precipitación cuando se mezclan gotas oftálmicas que contienen timerosal con el producto.

6.3 Periodo de Eficacia

36 meses.

6.4 Condiciones de Almacenamiento

Refrigerado, 2-8°C, protegido de la luz.

Una vez abierto para su uso el frasco se puede almacenar hasta 12 semanas a no más de 25°C.

Proteger de la luz.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

6.5 Instrucciones para su uso y Manejo Naturaleza y contenido del envase

~~Ninguna.~~ Estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno rotulado, con aplicador de goteo, tapa rosca y sobretapa de seguridad con solución oftálmica.

Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 6-08.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XALATAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA 50 mcg/mL

7. REFERENCIAS

1. Clinical Overview: Latanoprost CDS update for addition of the event photophobia. July 7, 2011.
2. Clinical Overview: latanoprost CDS update to add deepening of the eyelid sulcus. Aug 11, 2011.
3. Clinical Overview: Latanoprost CDS update to add Corneal Calcification statement. Aug 2013.
4. Clinical Overview: Latanoprost CDS update Section 4.8. Nov 2015.
5. Clinical Overview: Latanoprost CDS update ADR Frequencies. Dec 2015.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL