

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALLATOF SP
SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,005%

COMPOSICIÓN

Cada 1 mL (32 gotas) de solución oftálmica estéril de LATOF SP contiene:

Latanoprost: 0,05 mg

Excipientes c.s.

Cada 100 mL de solución oftálmica estéril de LATOF SP contiene:

Latanoprost: 0,005 g

Excipientes: cloruro de sodio, bifosfato de sodio anhidro, fosfato bisódico anhidro, aceite de ricino, hipromelosa 2910, agua purificada c.s.

FARMACOLOGÍA

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de prostaglandinas.

Preparados contra el glaucoma y mióticos.

Código ATC: S01EE01

Latanoprost, es un análogo de la prostaglandina F2 α , agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en seres 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.

Estudios 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).

Se ha demostrado que latanoprost es eficaz en monoterapia y cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Estudios a corto plazo (1 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

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.

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 fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble ciego, donde se comparó latanoprost con timolol en 107 pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular y glaucoma pediátrico (requisito para neonatos: haber superado como mínimo 36 semanas de gestación).

Los pacientes recibieron una vez al día latanoprost 0,005% o dos veces al día timolol 0,5% (u opcionalmente 0,25% en el caso de individuos menores de 3 años de edad). La variable

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LATOF SP SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,005%

principal de eficacia fue la reducción media en la presión intraocular (PIO), desde el inicio hasta el término 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 el grupo de latanoprost fue similar a la del grupo de timolol, en la semana 12. 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. 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 (p.ej., glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquico) mostró unos resultados similares a los del subgrupo con GCP. El efecto sobre la PIO se observó tras la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del periodo de 12 semanas del estudio, como en los adultos.

Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost 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.

Estudios realizados en seres 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 en monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior llegan cantidades mínimas del fármaco.

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

Población pediátrica

En un estudio abierto de farmacocinética de concentraciones plasmáticas del ácido de latanoprost en 22 pacientes adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a menores de 18 años de edad) con hipertensión ocular y glaucoma. Todos los grupos de edad fueron tratados con latanoprost 0,005%, una gota diaria en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a menores de 12 años de edad y 6 veces superior en niños menores de 3 años de edad en comparación con los adultos, aunque se mantuvo un amplio margen de seguridad para los efectos adversos sistémicos. El tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos tras la aplicación de la dosis en todos los rangos de edad. La semivida de eliminación plasmática media fue corta (inferior a 20 minutos), similar en pacientes pediátricos y adultos, no dando lugar a que el ácido de latanoprost se acumulara en la circulación sistémica bajo las condiciones del estado estacionario.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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 1.000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa en monos no anestesiados, producían un aumento de la frecuencia respiratoria, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En estudios animales, no se ha observado que latanoprost tenga 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 (dosis clínica, aproximadamente 1,5 microgramos/ojo/día). En 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 por la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, sin que se observen cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente.

Estudios de toxicidad ocular crónica han demostrado que la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost también produce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores a las dosis clínicas. Este efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de mutación inversa en bacterias, de mutación genética en el linfoma murino y de micronúcleos en ratones. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios *in vitro* con linfocitos humanos. Se han reportado efectos similares con la prostaglandina F2 α (natural), lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos.

Estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis de ADN no programada *in vitro/in vivo* en ratas fueron negativos e indicaron que latanoprost no posee potencial mutagénico.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y en ratas fueron negativos.

En estudios en animales no se ha observado que latanoprost afecte la fertilidad masculina o femenina. En estudios 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 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 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.

INDICACIONES

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en pacientes que presenten intolerancia a otros fármacos que disminuyen la presión intraocular.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados de las prostaglandinas o a alguno de los excipientes de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento debe informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede dar lugar a 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. Se ha observado que el inicio 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.

El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul. En los pacientes que poseen un color de ojos homogéneamente gris, verde o marrón este cambio se ha observado raramente.

El cambio en el color de los ojos 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.

Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. 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. 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, deberá interrumpirse el tratamiento con latanoprost.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, 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 o en glaucoma congénito. 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.

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 principalmente en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior, con lentes intraoculares de cámara anterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Por tal razón, latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

En pacientes con factores de riesgo conocido (predisposición a iritis y uveítis), latanoprost debe utilizarse 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, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución.

Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria (la mayor parte de las notificaciones fue en pacientes japoneses). La experiencia disponible hasta la fecha muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, revirtiéndose 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 que se interrumpe el tratamiento.

Población pediátrica

Los datos de eficacia y seguridad del grupo de menores de 1 año de edad (4 pacientes) son muy limitados. 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 GCP (Glaucoma Congénito Primario), la cirugía (p.ej., trabeculotomía/goniotomía) se sigue manteniendo como la primera línea de tratamiento.

No se ha establecido la seguridad a largo plazo en niños.

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en mujeres embarazadas. Este medicamento presenta efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, feto o neonato. Por lo tanto, LATOF SP no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

LATOF SP y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que no debe administrarse en mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia debe ser interrumpida.

Fertilidad

En estudios en animales no se ha observado que latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad en machos y hembras.

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.

INTERACCIONES

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 interacción se han realizado sólo en adultos.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris. Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

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

Infecciones e infestaciones

Raras: Queratitis herpética*.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea*, mareo*.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, grosor, pigmentación y de la cantidad).

Frecuentes: Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, queratitis puntiforme, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular, fotofobia; conjuntivitis*.

Poco frecuentes: Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*.

Raras: Edema corneal*; erosión corneal; edema periorbitario; triquiasis*; distiquiasis; quiste del iris*; reacción cutánea localizada en los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*.

Muy raras: Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado.

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: Angina; palpitaciones*.

Muy raras: Angina inestable

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Asma*; disnea*.

Raras: Asma, exacerbación de asma.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción.

Raras: Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Mialgia*, artralgia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Dolor torácico*.

Muy raras: Dolor torácico.

*RAM identificada en la experiencia postcomercialización.

Población pediátrica

En dos estudios a corto plazo (≤ 12 semanas), con 93 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. Los acontecimientos adversos que se observaron con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con los adultos fueron: nasofaringitis y pirexia.

SOBREDOSIS

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

Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5-10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofocos y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa a 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 indujo broncoconstricción.

En caso de sobredosis con LATOF SP, el tratamiento debe ser sintomático.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN – POSOLOGÍA

Dosis: Según prescripción médica.

Uso: Ocular.

Forma farmacéutica: Solución Oftálmica.

Dosis usual en adultos (incluidos ancianos):

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si LATOF SP se administra por la noche.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LATOF SP SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,005%

La dosificación de LATOF SP no debe exceder de una vez al día, ya que, se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

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

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

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos.

En el caso de estar utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, estos medicamentos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Población pediátrica:

LATOF SP 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.

Bibliografía

- 1) Ficha técnica producto LATANOPROST solución oftálmica, publicado por la AEMPS, con fecha, diciembre del 2016.