



## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

XALATAN™

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 50 mcg de latanoprost.

Una gota contiene aproximadamente 1.5 mcg de latanoprost.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica.

## 4. PARTICULARES CLÍNICOS

### 4.1 Indicación Terapéutica

Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, glaucoma crónico de ángulo cerrado 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 por la noche.

La dosis de latanoprost no deberá de exceder de una vez al día ya que se ha mostrado que la administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la 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 están usando más de un

fármaco oftálmico 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 de los ojos y se pueden volver a colocar después de quince minutos (ver sección 4.4).

#### **Población Pediátrica:**

Xalatan gotas oftálmicas pueden usarse en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No existe información disponible para infantes prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional). La información en el grupo de edad < 1 año (4 pacientes) es limitada (vea la sección 5.1).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida a latanoprost o a cualquier otro componente del producto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia y durante el periodo de lactancia

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**

#### **Cambios en la pigmentación del iris**

Latanoprost puede aumentar gradualmente el pigmento café del iris. El cambio de color del ojo es debido 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 de 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 en la línea base. Ni el 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 del 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 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 sufrir heterocromía en los pacientes que reciben tratamiento unilateral.

### **Cambios en los párpados y en las 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.

### **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 debe usarse con precaución en pacientes con historia de queratitis herpética y su uso debe ser evitado en casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con una historia de queratitis herpética recurrente específicamente asociada con análogos de las prostaglandinas.

### **Población Pediátrica**

Los datos sobre eficacia y seguridad en grupos de edad < 1 año (4 pacientes) son muy limitados (vea la Sección 5.1). No existe información disponible para infantes prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

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

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

### **Lentes de contacto**

Este producto contiene cloruro de benzalconio, el cual puede ser absorbido por los lentes de contacto (ver sección 4.2).

## **4.5 Interacciones con otros productos medicinales 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 se han realizado sólo en adultos.

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

### **Fertilidad**

No se ha encontrado que Latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en los estudios conducidos en animales (ver sección 5.3).

### **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).

## **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 para conducir o utilizar 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.

### **4.8 Efectos indeseables**

**Tabla 1 RAM por SOC que incluyen la incidencia real (frecuencia numérica)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Término de la RAM</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética*	-
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*	0.82
	Mareos*	0.35
Trastornos oculares	Irritación ocular (quemazón, sensación de arenilla, picazón, sensación punzante y sensación de cuerpo extraño en el ojo)	3.87
	Hiperemia ocular	3.03
	Hiperpigmentación del iris	2.08
	Conjuntivitis*	1.38
	Blefaritis	1.21
	Cambios en las pestañas y en el vello del párpado (aumento de la longitud, espesor, pigmentación y cantidad 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 del párpado	0.12
	Iritis*	0.02
	Edema corneal *	0.02
	Triquiasis*	-
	Queratitis punctata*	-
	Visión borrosa*	-
	Erosión corneal*	-
	Cambios periorbitales y en el párpado que resultan en la profundización del surco palpebral*	-
	Oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados*	-
Reacciones cutáneas localizadas en los párpados*	-	
Quiste en el iris*	-	

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Término de la RAM</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
	Pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*	-
Trastornos cardiacos	Angina	0.31
	Palpitaciones*	0.12
	Angina inestable*	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea*	0.29
	Asma*	0.12
	Asma agravado*	-
	Ataques de asma agudos*	-
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupciones	0.19
	Prurito	0.04
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia*	0.21
	Mialgia*	0.10
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor de pecho*	0.10
* RAM identificada posteriormente a la comercialización ‡ El término de la asignación de frecuencia utilizado fue hipertricosis ** Debido a que las frecuencias eran tan cercanas a 1.0 las RAM se asignaron al más conservador		

### **Reacciones adversas informadas en relación con el uso de gotas para los ojos que contenían soluciones amortiguadoras de fosfato**

En algunos pacientes con córneas muy dañadas, se han informado muy pocos casos de calcificación de la córnea en relación con el uso de gotas para los ojos con contenido de fosfato.

### **Población pediátrica**

En dos estudios clínicos a corto plazo ( $\leq 12$  semanas), que incluyó 93 (25 y 68) pacientes pediátricos el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevos eventos adversos. Los perfiles de seguridad a corto-plazo en los diferentes sub-grupos pediátricos también fueron similares (vea la Sección 5.1). Los eventos adversos observados más frecuentemente en la población pediátrica en comparación con la población adulta son: nasofaringitis y pirexia.

## **4.9 Sobredosis**

Si ocurriera una sobredosis de latanoprost, el tratamiento debería 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 por el hígado. La infusión intravenosa de 3 mcg/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5.5 -10 mcg/kg provocó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, bochornos y sudoración. En pacientes con asma bronquial, 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*).

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  $F_{2\alpha}$ , es un agonista selectivo del receptor de prostanoides FP que reduce la 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 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.

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

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

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

#### **Población pediátrica**

La eficacia de Xalatan en pacientes pediátricos  $\leq 18$  años de edad fue demostrada en un estudio clínico de 12-semanas, doble-enmascarado de latanoprost que lo comparó vs. Timolol en 107 pacientes diagnosticados con hipertensión ocular y glaucoma pediátrico. Los recién nacidos debían tener al menos 36 semanas de edad gestacional. Los pacientes recibieron 0.005% de latanoprost una vez al día o 0.5% de timolol (u opcionalmente 0.25% en sujetos menores de 3 años de edad) dos veces al día. El criterio primario de valoración (desenlace) de la eficacia fue la reducción promedio en la PIO desde el inicio a la Semana 12 del estudio. Las reducciones PIO promedio en los grupos con latanoprost y timolol fueron similares. En todos los grupos de edad estudiados (0 a <3 años, 3 a < 12 años y 12 a

18 años de edad) la reducción PIO promedio a la Semana 12 en el grupo con latanoprost fue similar a la del grupo con timolol. Sin embargo, los datos de eficacia en el grupo de edad de 0 a < 3 años se basaron únicamente en 13 pacientes para latanoprost y no se demostró eficacia relevante en los 4 pacientes que representaban el grupo de edad de 0 a < 1 años de edad en el estudio clínico pediátrico. No existe información disponible para infantes prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

Las reducciones de PIO entre los sujetos en el subgrupo de glaucoma congénito/infantil (GCP) fueron similares entre el grupo con latanoprost y el grupo con timolol. El subgrupo sin-GCP (e.g. subgrupo con glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquicos) mostró resultados similares a los del subgrupo PCG.

El efecto en PIO fue observado después de la primera semana de tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo del estudio de 12 semanas, igual que en adultos (ver Tabla 2).

<b>Tabla 2: Reducción de la PIO (mmHg) en la semana 12 por grupo de tratamiento activo y diagnóstico inicial</b>				
	Latanoprost N= 53		Timolol N= 54	
Media inicial (EE)	27.3 (0.75)		27.8 (0.84)	
Cambio en la semana 12 a partir de la media inicial*(EE)	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
Valor p frente a timolol	0.2056			
	GCP N= 28	Sin GCP N= 25	GCP N= 26	Sin GCP N= 28
Media inicial (EE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Cambio en la semana 12 a partir de la media inicial*(EE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
Valor p frente a timolol	0.6957	0.1317		
EE: Error estándar				
*: Estimación ajustada con base en el modelo de análisis de covarianza (ANCOVA)				

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Latanoprost se absorbe a través de la córnea a dónde el pro-fármaco de ester isopropílico se hidroliza a la forma ácida para ser biológicamente activo. Los estudios en hombre indican que la concentración pico 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 ester 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-dino y 1, 2, 3,4-tetranor vía la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.

### **Excreción**

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

### **Población pediátrica**

Se realizó un estudio farmacocinético abierto de las concentraciones del ácido de latanoprost en el plasma en 22 pacientes adultos y en 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a < 18 años de edad) con hipertensión y glaucoma ocular. Todos los grupos de edad fueron tratados con latanoprost 0.005%, una gota diariamente en cada ojo por un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2-veces mayor en los niños de 3 a < 12 años de edad y 6-veces mayor en los niños < 3 años de edad en con los pacientes adultos, sin embargo se mantuvo un amplio margen de seguridad en términos de efectos sistémicos adversos (vea la Sección 4.9). El tiempo promedio para alcanzar la concentración máxima en el plasma fue de 5 minutos después de la administración en todos los grupos de edad. La vida media promedio de eliminación del plasma fue breve (< 20 minutos), similar para los pacientes adultos y pediátricos, y no produjo acumulación de ácido de latanoprost en la circulación sistémica bajo las condiciones estables del estudio.

## **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 de por lo menos 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**

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<sub>2</sub>α, 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 Infertilidad**

No se ha encontrado que latanoprost tenga cualquier 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 efecto embrio letales 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. PARTICULARES FARMACÉUTICOS**

## 6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, cloruro de benzalconio, fosfato dihidrógeno de sodio monohidratado, fosfato disódico anhidro, y agua para inyección.

## 6.2 Incompatibilidades

Estudios en *vitro* han demostrado la presencia de precipitación cuando se mezclan colirios que contengan tiomersal como el Xalatan. Otros colirios deben ser administrados en un intervalo no menor a 5 minutos.

## 6.3 Vida Útil

### **Formulación de almacenamiento refrigerado:**

Vida Útil: 36 meses

Vida útil después de abrir el contenedor: 6 semanas.

## 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

### **Formulación de almacenamiento refrigerado:**

Almacenar el frasco cerrado bajo refrigeración de 2°C a 8°C.

Cuando se abre para su uso, el frasco se puede almacenar a temperatura ambiente hasta 25°C durante 6 semanas. Proteger de la luz.

**Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

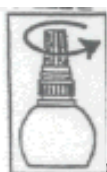
## 6.5 Naturaleza y contenido del contenedor

Externo: Caja de cartón

Interno: Frasco gotero con sobretapa de seguridad plásticos.

**Presentación:** Caja x Frasco gotero de 2.5mL

## 6.6 Precauciones especiales para eliminación y otras manipulaciones



1- Gire y deseche el casquillo de seguridad de la tapa del frasco.

2- Destape el frasco.



- 3- Ayúdese del dedo índice para estirar para abajo suavemente el párpado inferior del ojo afectado.
- 4- Coloque el pico cerca del ojo y presione suavemente el frasco para dispensar una gota dentro del ojo.
- 5- Tape nuevamente el frasco después de usarlo.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV- Puurs – Belgica  
Importado y Distribuido por: Pfizer Cía Ltda., Quito - Ecuador

**Basado en CDS v 8 12ene2016**

Documento: Latanoprost  
Versión: 8  
Fecha Efectiva: 12 ene 2016  
Fecha de reemplazo: 7 ago 2013