

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Xalatan®
Latanoprost
Solución oftálmica
50 mcg/ml

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xalatan®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Latanoprost

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución oftálmica

Cada mL contiene:

Latanoprost	50 mcg
Agua inyectable cbp.	1 mL

Una gota contiene aproximadamente 1.5 microgramos de Latanoprost.

4. INDICACIONES TERAPEÚTICAS

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.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

El volumen de distribución en humanos es 0.16 ± 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 profármaco 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 es rápida ($t_{1/2} = 17$ min) después de administración intravenosa y tópica. 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 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. 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 sistemática 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 comparado con los pacientes adultos, sin embargo se mantuvo un amplio margen de seguridad en términos de efectos sistémicos adversos (Ver Sección **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental**). 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 a lo observado en pacientes adultos, y no produjo acumulación de ácido de latanoprost en la circulación sistémica bajo las condiciones de estado estacionario.

Propiedades Farmacodinámicas

La sustancia activa Latanoprost, un análogo de prostaglandina F₂ α , 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 humanos empieza aproximadamente tres a cuatro horas después de la administración alcanzando el efecto máximo después de ocho a doce horas. La reducción de la presión se mantiene durante al menos 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 hematoacuosa.

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

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

Población pediátrica

La eficacia de Xalatan en pacientes pediátricos ≤ 18 años de edad fue demostrada en un estudio clínico de 12-semanas, doble-ciego 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 latanoprost al 0.005% una vez al día o timolol al 0.5% (u opcionalmente Timolol al 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 primario (GCP) fueron similares entre el grupo con latanoprost y el grupo con timolol. El subgrupo sin-GCP (e.g. glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquicos) mostró resultados similares a los del subgrupo PCG.

El efecto sobre la PIO fue observado después de la primera semana de tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo de 12 semanas del estudio, igual que en adultos (ver tabla 1).

Tabla 1: Reducción de PIO (mmHg) a las 12 semanas por grupo de tratamiento activo y diagnóstico basal

	Latanoprost N=53		Timolol N=54	
Promedio basal (SE)	27.3 (0.75)		27.8 (0.84)	
Cambio de valor promedio basal† (SE) a la semana 12	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
Valor de p vs timolol	0.2056			
	PCG N=28	No PCG N=25	PCG N=26	No PCG N=28
Promedio basal (SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Cambio de valor promedio basal† (SE) a la semana 12	-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		

SE: (Por sus siglas en inglés) error estándar

† Ajuste estimado con base en el análisis del modelo de covarianza (ANCOVA)

6. CONTRAINDICACIONES

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

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, más que a un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende de manera concéntrica hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris se pueden volver 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. El tratamiento no afecta los nevus ni las pecas del iris. En los estudios clínicos no se ha observado acumulación del pigmento en la malla trabecular o en cualquier otra zona en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris durante cinco años, no hubo evidencia de eventos adversos 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 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.

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoideo, 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 obtenga mayor experiencia al respecto.

Queratitis herpética

Xalatan debe usarse con precaución en pacientes con historia de queratitis herpética y evitar su uso en casos de queratitis activa por herpes simple 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 (Ver Sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). No existe información disponible para prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

En niños de 0 a < 3 años de edad que padecen 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, que puede ser absorbido por los lentes de contacto \(ver sección Dosis y vía de administración\)](#)

Efectos sobre la Capacidad para Conducir o Utilizar Máquinas

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fertilidad:

No se ha encontrado que latanoprost cause daño en la fertilidad femenina o masculina en estudios con animales (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

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 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Lactancia:

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

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas a Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética*
Trastornos del Sistema Nervioso	Mareos*; Dolor de cabeza*
Trastornos oculares	Irritación ocular (ardor, sensación de arenilla, picazón, escozor y sensación de cuerpo extraño); dolor ocular; cambios en los vellos y pestañas del párpado (aumento de longitud, grosor, pigmentación, y número de pestañas)*; hiperemia ocular; hiperpigmentación del iris; blefaritis; conjuntivitis*; edema macular incluyendo edema macular cistoide*; fotofobia*; edema palpebral; queratitis*; uveítis*; edema corneal*; uveitis*; queratitis punteada*; erosión corneal*; triquiasis*; visión borrosa*; cambios periorbitales y del párpado resultan en el hundimiento del surco palpebral*; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados*; reacción cutánea localizada en los párpados*; quiste en iris* pseudopenfigoide conjuntiva ocular *
Trastornos Cardiacos	Angina; palpitaciones*; angia inestable*
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Asma*; disnea*; agravamiento del asma*; ataques agudos de asma*
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Salpullido; prurito
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido conectivo	Mialgia*; artralgia*
Trastornos Generales y del Sitio de administración	Dolor de pecho*

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas a Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
--------------------------------------	---------------------

*RAM identificada después de la comercialización

Reacciones Adversas reportadas con el uso de gotas oftálmicas que contienen buffers fosfato

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

Población pediátrica

En dos estudios clínicos a corto plazo (≤ 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 (Ver Sección **Farmacocinética y Farmacodinamia**). Los eventos adversos observados más frecuentemente en la población pediátrica en comparación con la población adulta son: nasofaringitis y pirexia.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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 sobre interacción se han realizado únicamente en adultos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El análisis total de las muestras de laboratorio no mostró ningún cambio clínico significativo en ninguno de los parámetros durante 6 meses de tratamiento con latanoprost. En los tres estudios de 6 meses con una casuística total de 460 pacientes, se reportaron 10 efectos adversos en pacientes con latanoprost y 14 en pacientes con timolol, se debieron a cambios en los valores de laboratorio de enzimas hepáticas incrementadas, bilirrubina incrementada, hemoglobina disminuida, hematuria/proteinuria, trombocitopenia, glucosuria. Ninguno de estos resultados de las pruebas ocasionaron una suspensión del tratamiento y los números son demasiados pequeños para sacar alguna conclusión definitiva con respecto a cualquier relación con el tratamiento.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Efectos Sistémicos y 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 de manera intravenosa 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 insignificantes, 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 reversa en bacterias, mutación de genes en linfoma de ratón y prueba de micronúcleo de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos. 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. Se observaron efectos similares con prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina que ocurre naturalmente, e indica que este es un efecto de clase.

Los estudios adicionales de mutagenicidad en la síntesis no-programada de ADN *in vitro/in vivo* en ratas fueron negativos e indican que Latanoprost no posee potencia mutagénica.

Alteraciones de la Fertilidad

No se ha encontrado que latanoprost tenga cualquier efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. 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 produjo efectos embriocetales en conejos a dosis de 5 microgramos/kg/día y mayores. Latanoprost ha demostrado causar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por mayor incidencia de reabsorción tardía y aborto y menor peso fetal cuando se administra a dosis intravenosas aproximadamente 100 veces la dosis para humanos.

Teratogénesis

No se ha detectado potencial teratogénico.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Vía de administración: Oftálmica

Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

Una gota en el ojo(s) afectado 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 Precauciones Generales).

Población Pediátrica

Xalatan gotas oftálmicas pueden usarse en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No existe información disponible para prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional). La información en el grupo de edad < 1 año (4 pacientes) es limitada (Ver Sección **Farmacocinetica y Farmacodinamia**).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

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 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 produjo náuseas, dolor abdominal, mareo, 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 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con frasco gotero (con sobretapa de garantía o anillo de garantía) etiquetado con 2.5 mL (50 mcg/mL) e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese el frasco bien tapado en refrigeración entre 2°C a 8°C. No se congele. Una vez abierto el frasco, el producto se conserva durante 6 semanas a no más de 25°C. Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.
No se use en el embarazo y lactancia.
Léase instructivo anexo

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 043M98 SSA IV.

® Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415U0023

Fecha de la clave de IPP: 06Jun16

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia de Gante
Fecha de elaboración:	29Ene16
Médico que revisó y aprobó:	María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	17 Feb 16
Referencia:	CDSv8.0_12Ene2016
Motivo y descripción del cambio:	Indicación terapéutica, Farmacocinética y Farmacodinamia, Precauciones generales, Reacciones secundarias y adversas, Interacciones medicamentosas y de otro género, Dosis y vía de administración y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Xalatan®
Latanoprost
Solución oftálmica
50 mcg/ml

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xalatan®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Latanoprost

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución oftálmica

Cada mL contiene:

Latanoprost	50 mcg
Agua inyectable cbp.	1 mL

Una gota contiene aproximadamente 1.5 microgramos de Latanoprost.

4. INDICACIONES TERAPEÚTICAS

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.

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

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, más que a un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende de manera concéntrica hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris de pueden volverse 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. El tratamiento no afecta los nevos ni las pecas del iris. En los estudios clínicos no se ha observado acumulación del pigmento en la malla trabecular o en cualquier otra zona en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris durante cinco años, no hubo evidencia de eventos adversos 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 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.

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoideo, 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 obtenga mayor experiencia al respecto.

Queratitis herpética

Xalatan debe usarse con precaución en pacientes con historia de queratitis herpética y evitar su uso en casos de queratitis activa por herpes simple 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 (Ver Sección **Farmacocinetica y Farmacodinamia**). No existe información disponible para prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional).

En niños de 0 a < 3 años de edad que padecen 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, que puede ser absorbido por los lentes de contacto (ver sección Dosis y vía de administración)

Efectos sobre la Capacidad para Conducir o Utilizar Máquinas

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fertilidad:

No se ha encontrado que latanoprost cause daño en la fertilidad femenina o masculina en estudios con animales (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

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 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Lactancia:

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

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas a Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética*
Trastornos del Sistema Nervioso	Mareos*; Dolor de cabeza*
Trastornos oculares	Irritación ocular (ardor, sensación de arenilla, picazón, escozor y sensación de cuerpo extraño); dolor ocular; cambios en los vellos y pestañas del párpado (aumento de longitud, grosor, pigmentación, y número de pestañas)*; hiperemia ocular; hiperpigmentación del iris; blefaritis; conjuntivitis*; edema macular incluyendo edema macular cistoide*; fotofobia*; edema palpebral; queratitis*; uveítis*; edema corneal*; uveítis*; queratitis punteada*; erosión corneal*; triquiasis*; visión borrosa*; cambios periorbitales y del párpado resultan en el hundimiento del surco palpebral*;

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas a Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
	oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados*; reacción cutánea localizada en los párpados*; quiste en iris* pseudopenfigoide conjuntiva ocular *
Trastornos Cardiacos	Angina; palpitaciones*; angia inestable*
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Asma*; disnea*; agravamiento del asma*; ataques agudos de asma*
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Salpullido; prurito
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido conectivo	Mialgia*; artralgia*
Trastornos Generales y del Sitio de administración	Dolor de pecho*

*RAM identificada después de la comercialización

Reacciones Adversas reportadas con el uso de gotas oftálmicas que contienen buffers fosfato

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

Población pediátrica

En dos estudios clínicos a corto plazo (≤ 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 (Ver Sección **Farmacocinetica y Farmacodinamia**). Los eventos adversos observados más frecuentemente en la población pediátrica en comparación con la población adulta son: nasofaringitis y pirexia.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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 sobre interacción se han realizado únicamente en adultos.

10. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Efectos Sistémicos y 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 de manera intravenosa 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 insignificantes, 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 reversa en bacterias, mutación de genes en linfoma de ratón y prueba de micronúcleo de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas *in vitro* con linfocitos humanos. 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. Se observaron efectos similares con prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina que ocurre naturalmente, e indica que este es un efecto de clase.

Los estudios adicionales de mutagenicidad en la síntesis no-programada de ADN *in vitro/in vivo* en ratas fueron negativos e indican que Latanoprost no posee potencia mutagénica.

Alteraciones de la Fertilidad

No se ha encontrado que latanoprost tenga cualquier efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. 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 produjo efectos embriotales en conejos a dosis de 5 microgramos/kg/día y mayores. Latanoprost ha demostrado causar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por mayor incidencia de reabsorción tardía y aborto y menor peso fetal cuando se administra a dosis intravenosas aproximadamente 100 veces la dosis para humanos.

Teratogénesis

No se ha detectado potencial teratogénico.

11. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Vía de administración: Oftálmica

Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

Una gota en el ojo(s) afectado 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 Precauciones Generales).

Población Pediátrica

Xalatan gotas oftálmicas pueden usarse en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No existe información disponible para prematuros (menos de 36 semanas de edad gestacional). La información en el grupo de edad < 1 año (4 pacientes) es limitada (Ver Sección **Farmacocinetica y Farmacodinamia**).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

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 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 produjo náuseas, dolor abdominal, mareo, 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 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con frasco gotero (con sobretapa de garantía o anillo de garantía) etiquetado con 2.5 mL (50 mcg/mL) e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCION

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
Literatura exclusiva para médicos.
No se use en el embarazo y lactancia.
Léase instructivo anexo

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 043M98 SSA IV.

®Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415U0023

Fecha de la clave de IPP: 06Jun16

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia de Gante
Fecha de elaboración:	29Ene16
Médico que revisó y aprobó:	María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	17 Feb 16
Referencia:	CDSv8.0_12Ene2016
Motivo y descripción del cambio:	Indicación terapéutica, Farmacocinética y Farmacodinamia, Precauciones generales, Reacciones secundarias y adversas, Interacciones medicamentosas y de otro género, Dosis y vía de administración y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.