

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xalatan 50 microgramos/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de colirio en solución contiene 50 microgramos de latanoprost.

Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost.

Excipiente con efecto conocido

Se incluye cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml como conservante.

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339i) 7,70 mg/ml.

Fosfato disódico anhidro (E339ii) 1,55 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada):

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 Xalatan se administra por la noche.

La dosificación de Xalatan 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 PIO.

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

Población pediátrica:

Xalatan colirio en solución se puede utilizar en pacientes pediátricos con la misma posología que en adultos. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación). Los datos del grupo de menores de 1 año de edad son limitados (ver sección 5.1).

Método de administración

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, dichos medicamentos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al latanoprost o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cambios de pigmentación del iris

Xalatan puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En estudios con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un estudio abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.8). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul. En los pacientes que poseen un color de ojos homogéneamente gris, verde o marrón este cambio se ha observado solo raramente.

En un estudio pediátrico observacional a largo plazo en el que se evaluaron los cambios de hiperpigmentación en el ojo en pacientes con glaucoma pediátrico, se observó un oscurecimiento del color del iris y una pigmentación localizada del iris en un grado ligeramente mayor en los pacientes expuestos al grupo de latanoprost en comparación con el grupo no expuesto (ver sección 5.1).

El cambio en el color 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. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con Xalatan puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante,

los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con Xalatan deberá ser interrumpido.

Existe una experiencia limitada relativa al uso de Xalatan en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de Xalatan en glaucoma inflamatorio y neovascular o en condiciones de inflamación ocular. Xalatan ejerce muy poco efecto 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 Xalatan con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Existen datos limitados sobre la utilización de Xalatan durante el periodo peri-operatorio de la cirugía de cataratas. Xalatan debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Xalatan 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.

Ha habido notificaciones de edema macular (ver sección 4.8) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o 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). Xalatan debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide.

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

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con asma, pero en la experiencia post-comercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución. Ver también la sección 4.8.

Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha, muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se mantuvo el tratamiento con Xalatan.

Latanoprost puede cambiar gradualmente 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 y del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Conservante

Xalatan contiene cloruro de benzalconio, conservante que se emplea frecuentemente en los productos oftálmicos. Según los datos limitados disponibles, no hay ninguna diferencia en el perfil de acontecimientos adversos en los niños en comparación con los adultos. En general, sin embargo, los ojos en los niños muestran una reacción más fuerte para un estímulo dado que el ojo adulto. La irritación puede afectar a la adherencia al tratamiento en los niños. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa irritación ocular, síntomas de ojos secos y puede afectar a la película lagrimal y la superficie corneal. Se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada. Se debe hacer un seguimiento de los pacientes en caso de uso prolongado.

Lentes de contacto

El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto; se deben retirar las lentes antes de aplicar Xalatan, pero pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los datos de eficacia y seguridad del grupo de menores de 1 año de edad son muy limitados (ver sección 5.1). No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

En niños desde los 0 hasta los 3 años de edad que padecen principalmente de glaucoma congénito primario (GCP), la cirugía (por ejemplo, trabeculotomía/goniotomía) se sigue manteniendo como la primera línea de tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han notificado elevaciones paradójicas de la PIO tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ejerza ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

Embarazo

La seguridad de esta especialidad farmacéutica, en la utilización en mujeres durante el embarazo, no se ha establecido. Esta especialidad posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Xalatan no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que Xalatan no se debe emplear en mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xalatan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	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 $<1/1.000$	Muy raras $<1/10.000$
Infecciones e infestaciones				Queratitis herpética*§	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea*; mareo*		
Trastornos oculares	Hiperpigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escozor, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas)	Queratitis puntiforme, generalmente asintomática; blefaritis; dolor ocular, fotofobia; conjuntivitis *	Edema palpebra; ojo seco; queratitis; visión borrosa; edema macular incluyendo edema macular quístico*; uveítis*	Iritis*; 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*§	Cambios periorbitales y en los párpados que ocasionan una mayor profundidad del surco del párpado
Trastornos cardiacos			Angina; palpitaciones*		Anginainetable
Trastornos			Asma*;	Exacerbación	

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000
respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea*	de asma	
Trastornos gastrointestinales*			Náuseas* vómitos*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Prurito.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia*; artralgia*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico*		

*RAM identificada en la experiencia postcomercialización

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

En pacientes con un daño significativo en la córnea, se han notificado casos muy raros de calcificación corneal relacionados con el uso de colirios que contienen fosfatos.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

No se aporta información

d. Población pediátrica

En dos ensayos clínicos a corto plazo (≤ 12 semanas), con 93 (25 y 68) pacientes pediátricos, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos y no se identificaron nuevos acontecimientos adversos. Los perfiles de seguridad a corto plazo en los diferentes subgrupos pediátricos también fueron similares (ver sección 5.1). Los acontecimientos adversos que se observaron con mayor frecuencia en la población pediátrica en comparación con los adultos fueron: nasofaringitis y pirexia.

En un estudio pediátrico observacional a largo plazo en el que participaron 115 pacientes, el perfil de seguridad fue consistente con el notificado en estudios pediátricos previos y no se identificaron nuevas reacciones adversas (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a la sobredosificación con Xalatan.

Tratamiento

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Xalatan: Un frasco contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 microgramos/kg originó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por infusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular.

La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada no se indujo broncoconstricción al aplicar latanoprost tópicamente en los ojos, en una dosis siete veces superior a la dosis clínica de Xalatan.

En caso de sobredosificación con Xalatan, el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos. Preparados contra el glaucoma y mióticos, análogos de prostaglandinas, código ATC: S01EE01.

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular comienza en el hombre alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas. La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas.

Los estudios en humanos y en animales indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, aunque se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida).

Los estudios pivotales han demostrado que Xalatan es eficaz como monoterapia. Adicionalmente, se han realizado ensayos clínicos con el fin de investigar sobre la utilización de Xalatan en regímenes de combinación. Entre estos ensayos clínicos se han llevado a cabo estudios que indican que latanoprost es eficaz cuando se administra en combinación con antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Los ensayos a corto plazo realizados (1 ó 2 semanas) sugieren que el efecto de latanoprost es aditivo en combinación con agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica orales (acetazolamida) y al menos parcialmente aditivo con agonistas colinérgicos (pilocarpina).

Los ensayos clínicos han mostrado que latanoprost no posee un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha observado que latanoprost ejerza algún efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

En los estudios en monos las dosis clínicas de latanoprost tuvieron efectos mínimos o nulos sobre la circulación sanguínea intraocular. Sin embargo, durante el tratamiento tópico se puede producir una hiperemia conjuntival o episcleral de leve a moderada.

Latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos durante el tratamiento crónico tópico ocular de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, como se demostró mediante la angiografía fluoresceína.

Durante el tratamiento a corto plazo latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofáquicos humanos.

Las dosis clínicas de latanoprost no han mostrado tener efectos farmacológicos significativos sobre los sistemas cardiovascular o respiratorio.

El estudio publicado *United Kingdom Glaucoma Treatment Study* (UKGTS), un ensayo clínico aleatorizado, triple enmascarado y controlado con placebo, evaluó la eficacia del colirio de latanoprost (50 mcg/ml) en la preservación del campo visual en 516 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) leve a moderado de reciente diagnóstico. En el grupo placebo, cincuenta nueve pacientes (25,6%; IC del 95%: 20,1–31,8) presentaron un deterioro del campo visual compatible con glaucoma, frente a 35 pacientes (15,2%; IC del 95%: 10,8–20,4) en el grupo tratado con latanoprost ($p=0,006$), esta diferencia se asoció a una reducción de la presión intraocular (PIO) respecto al valor basal de 3,8 mmHg en el grupo de latanoprost y de 0,9 mmHg en el grupo placebo (ajuste mediante la última observación disponible). El tiempo hasta el primer episodio de deterioro fue significativamente mayor en el grupo tratado con latanoprost que en el grupo placebo (HR ajustado: 0,44; IC del 95%: 0,28–0,69; $p=0,0003$). A pesar de la interrupción anticipada del estudio tras el análisis intermedio basado en el desenlace primario, tiempo hasta el evento, y de la posible limitación por el elevado número de pacientes que abandonaron el seguimiento, el estudio demostró que la reducción de la PIO con latanoprost retrasó el deterioro del campo visual en algunos pacientes con glaucoma de ángulo abierto leve a moderado.

Población pediátrica

La eficacia de latanoprost en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad fue demostrada en un estudio clínico de 12 semanas de duración, doble-ciego, de latanoprost comparado con timolol en 107 pacientes diagnosticados de hipertensión ocular y glaucoma pediátrico. Se requirió que los neonatos hubieran superado como mínimo 36 semanas de gestación. Los pacientes recibieron o bien latanoprost 50 microgramos/ml una vez al día o timolol 0,5% (u opcionalmente 0,25% en el caso de individuos menores de 3 años de edad) dos veces al día. La variable principal de eficacia fue la reducción media en la presión intraocular (PIO) desde el momento inicial hasta la semana 12 del estudio. Las reducciones medias de la PIO en los grupos de latanoprost y timolol fueron similares. En todos los grupos de edad estudiados (de 0 a menores de 3 años, de 3 a menores de 12 años y de 12 a 18 años de edad), la reducción media de la PIO en la semana 12 en el grupo de latanoprost fue similar a la del grupo de timolol. Sin embargo, los datos de eficacia en el grupo de edad de 0 a menores de 3 años de edad se basaron en sólo 13 pacientes tratados con latanoprost y no se observó una eficacia relevante en los 4 pacientes que representaban el grupo de edad de 0 a menores de 1 año de edad en el estudio clínico en pediatría. No hay datos disponibles para prematuros (nacidos antes de las 36 semanas de gestación).

Las reducciones de la PIO entre individuos en el subgrupo GCP fueron similares entre el grupo de latanoprost y el grupo de timolol. El subgrupo no-GCP (por ejemplo, glaucoma juvenil de ángulo abierto, glaucoma afáquico) mostró unos resultados similares a los del subgrupo con GCP.

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.

Tabla: Reducción de la PIO (mmHg) en la semana 12 por grupos de tratamiento activo y diagnóstico al inicio

	Latanoprost N=53	Timolol N=54
Media en el momento inicial (EE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)

Cambio desde el momento inicial a la Semana 12	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)
Media [†] (EE)		
<i>p</i> -valor vs. timolol	0,2056	
	GCP N=28	No-GCP N=25
Media en el momento inicial (EE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)
Cambio desde el momento inicial a la Semana 12	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)
Media [†] (EE)		
<i>p</i> -valor vs. timolol	0,6957	0,1317

EE: error estándar.

[†]Estimación ajustada en base a un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA).

Se diseñaron dos estudios no intervencionales (NI) de seguridad a largo plazo posteriores a la autorización (PASS) para determinar la tasa de incidencia de cambios de hiperpigmentación del ojo durante un total de 10 años de seguimiento combinando los datos recogidos durante el periodo de 3 años del estudio y el estudio de seguimiento ampliado de 7 años entre pacientes pediátricos con glaucoma o PIO elevada. Un total de 115 pacientes fueron transferidos del estudio principal y formaron parte del grupo de análisis completo (FAS). Los pacientes elegibles para el estudio (< 18 años) se clasificaron en 3 grupos: 76 pacientes en el grupo de latanoprost (tratados continuamente con latanoprost durante \geq 1 mes); 1 paciente en el grupo de análogos de prostaglandina sin latanoprost (PGA), (tratado continuamente con PGA sin latanoprost durante \geq 1 mes); y 38 en PGA no expuestos (no tratados de forma continuada con ningún AGP durante \geq 1 mes). El resultado del estudio indicó que sólo se observaron cambios de hiperpigmentación ocular en un pequeño número de pacientes de ambos grupos de tratamiento, con una tasa mayor en el grupo expuesto a latanoprost que en el grupo no expuesto a PGA. Las tasas de hiperpigmentación de las pestañas fueron del 4,5% frente al 0% y las tasas de hiperpigmentación del iris fueron del 6,0% frente al 3,0% en el grupo expuesto a latanoprost y en el grupo no expuesto a PGA, respectivamente. Las tasas de incidencia (por 100 pacientes-año) de cambios de hiperpigmentación en el ojo fueron bajas y comparables en ambos grupos de tratamiento: alargamiento de pestañas 2,53 frente a 3,35 hiperpigmentación del iris 0,92 frente a 0,42, e hiperpigmentación de pestañas: 0,69 frente a ninguna.

No se consideraron acontecimientos adversos graves (AAE) relacionados con el tratamiento del estudio. La mayoría de los acontecimientos adversos resultantes del tratamiento (AETT) notificados pertenecían a la clase de órganos del sistema de trastornos oculares, que fueron en su mayoría leves y se notificaron con mayor frecuencia en el grupo expuesto a latanoprost que en el grupo no expuesto a PGA. No se identificaron problemas de seguridad clínicamente significativos o nuevos problemas de seguridad/diferentes en frecuencia de acontecimientos adversos (AA) en comparación con el perfil de seguridad existente. En general, las tasas de criterios de valoración de seguridad observadas en este estudio son comparables a las tasas de EA comunicadas en estudios pediátricos anteriores.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Latanoprost (peso molecular de 432,58) es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis al ácido de latanoprost se transforma en una molécula activa biológicamente.

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

Distribución

Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica. Después de la administración tópica a monos,

el latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco.

Biotransformación y eliminación

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

Población pediátrica

Se llevó a cabo un estudio abierto de farmacocinética de concentraciones plasmáticas del ácido de latanoprost en 22 pacientes adultos y 25 pacientes pediátricos (desde el nacimiento a menores de 18 años de edad) con hipertensión ocular y glaucoma. Todos los grupos de edad fueron tratados con latanoprost 50 microgramos/ml, una gota diaria en cada ojo durante un mínimo de 2 semanas. La exposición sistémica al ácido de latanoprost fue aproximadamente 2 veces superior en niños de 3 a menores 12 años de edad y 6 veces superior en niños menores de 3 años de edad en comparación con los adultos, aunque se mantuvo un amplio margen de seguridad para los efectos adversos sistémicos (ver sección 4.9). El tiempo medio en alcanzar la concentración plasmática máxima fue de 5 minutos tras la aplicación de la dosis en todos los grupos de edad. La semivida de eliminación plasmática media fue corta (inferior a 20 minutos), similar en pacientes pediátricos y adultos, y no dio lugar a que el ácido de latanoprost se acumulara en la circulación sistémica bajo las condiciones del estado estacionario.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. Generalmente el latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de por lo menos 1000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa a monos no anestesiados, han producido un aumento de la velocidad de respiración, lo que probablemente refleja una broncoconstricción de corta duración. En los estudios en animales no se ha observado que latanoprost tuviera propiedades sensibilizantes.

En los ojos de conejos y de monos no se han podido detectar efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ovo/día como máximo (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 microgramos/ovo/día). En los monos, sin embargo, se ha observado que el latanoprost induce un aumento de la pigmentación del iris.

El mecanismo del aumento de la pigmentación parece ser una estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, no observándose cambios proliferativos. El cambio del color del iris puede ser permanente.

En los estudios de toxicidad crónica ocular, se ha demostrado que la administración de 6 microgramos/ovo/día de latanoprost también induce un aumento de la hendidura palpebral. Este efecto es reversible y se produce con dosis superiores al nivel de la dosis clínica. Este efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost ha dado un resultado negativo en los ensayos de reversión de la mutación en bacterias, mutación genética en el linfoma de ratón y en el ensayo de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas en los estudios *in vitro* con linfocitos humanos. Se han observado efectos similares con la prostaglandina F_{2α}, una prostaglandina natural, lo que indica que es un efecto propio de esta clase de compuestos.

Los estudios de mutagenicidad adicionales sobre la síntesis no programada de ADN *in vitro/in vivo* en ratas fueron negativos e indicaron que el latanoprost no posee potencial mutagénico. Los estudios de carcinogénesis en ratones y en ratas fueron negativos.

En los estudios en animales no se ha encontrado que el latanoprost ejerza un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina. En el estudio de embriotoxicidad en ratas no se observó embriotoxicidad con las dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos/kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embriofetales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día.

La dosis de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) causó una toxicidad embriofetal significativa caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y de abortos, así como por una reducción en el peso fetal.

No se detectó potencial teratogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Cloruro de benzalconio

Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato (E339i)

Fosfato disódico anhidro (E339ii)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez: 2 años.

Periodo de validez después de la apertura del envase: 4 semanas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Una vez abierto utilizar en un plazo máximo de 4 semanas (ver sección 6.3).

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco gotero (5 ml) de polietileno, tapón de rosca interno y tapón externo con testigo de apertura de polietileno.

Cada frasco gotero contiene 2,5 ml de solución oftálmica que corresponden a aproximadamente 80 gotas de solución.

Presentaciones: Envase conteniendo 1 frasco de 2,5 ml.

Envase conteniendo 3 frascos de 2,5 ml.

Envase conteniendo 6 frascos de 2,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61756

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

Fecha de la primera autorización: 23 de diciembre de 1997

Fecha de la primera renovación: 02 de julio de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2025