



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LATANOPROST

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiglaucoma y mióticos. Análogos de prostaglandinas.

Código ATC: S01EE01.

3.1. Farmacodinamia

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

El principio activo latanoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, es un agonista selectivo del receptor de prostaglandina F (FP), que reduce la presión intraocular aumentando el drenaje del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en humanos comienza alrededor de las tres o cuatro horas después de la administración y el efecto máximo se alcanza entre las ocho y las doce horas.

La disminución de la presión se mantiene durante al menos 24 horas. Los estudios en humanos y en animales indican que el principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral, si bien se ha notificado, en humanos, cierta disminución de la resistencia a la salida lo que facilita el drenaje.

Los ensayos clínicos han mostrado que latanoprost no posee un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso.

3.2. Farmacocinética

Absorción

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.

Los ensayos realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica.

Distribución

Después de la administración tópica de latanoprost a monos, se demostró que éste se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. Al segmento posterior sólo llegan cantidades mínimas del fármaco.

Biotransformación

Latanoprost, el profármaco de éster isopropílico, es hidrolizado por esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost que llega a la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

circulación sistémica se metaboliza principalmente en el hígado a los metabolitos 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor a través de la β -oxidación de ácidos grasos.

Eliminación

Tras la β -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 88% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración tópica.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La toxicidad ocular y sistémica de latanoprost se ha estudiado en varias especies animales. En términos generales, latanoprost se tolera bien, con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de al menos 1.000 veces. Se ha observado que dosis elevadas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administradas por vía intravenosa a monos no anestesiados, producían un aumento de la frecuencia respiratoria, 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 $\mu\text{g}/\text{ojo}/\text{día}$ como máximo (la dosis clínica es de aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{ojo}/\text{día}$).

En monos, se ha observado que 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 $\mu\text{g}/\text{ojo}/\text{día}$ 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 resultados negativos 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 anomalías cromosómicas en los estudios *in vitro* con linfocitos humanos. Se han observado efectos similares con la prostaglandina F₂ α , 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 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embriofetales en conejos tratados con dosis iguales o superiores a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La dosis de 5 µg/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 ha observado potencial teratogénico.

4. INDICACIONES

Tratamiento del paciente con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Una gota (50 µg) en el ojo afectado una vez al día.

5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve a moderada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

En Venezuela, latanosprost no se encuentra autorizado para su uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad a largo plazo en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El efecto óptimo se obtiene si la dosis se administra por la noche.

Latanosprost se debe administrar una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual.

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

Se deben retirar los lentes de contacto antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar, al menos, 15 minutos antes de volver a colocarlos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En el caso de estar utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos productos se deberán administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Raras: Queratitis herpética.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea, mareo.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris, hiperemia conjuntival 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).

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

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

Raras: Iritis, edema y erosiones corneales, edema periorbitario, crecimiento desviado de las pestañas (triquiasis) que en algunos casos provoca irritación ocular; hilera accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis), quiste del iris, reacción cutánea localizada en los párpados, oscurecimiento de la piel de los párpados, pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular.

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

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Angina, palpitaciones.

Muy raras: Angina inestable.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Asma, disnea.

Raras: Exacerbación de asma.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco Frecuentes: Erupción.

Raras: Prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor torácico.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

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

El efecto reductor de la presión intraocular del latanoprost ha demostrado ser aditivo de efecto de antagonista beta-adrenérgico (timolol), de los agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida) y a los agonistas colinérgicos (pilocarpina).

Estudios *in vitro* han demostrado que cuando se mezclan colirios que contienen timerosal con latanoprost se produce precipitación. Si se utilizan tales medicamentos, deben administrarse con al menos cinco (5) minutos de diferencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se dispone de información.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante los ocho primeros meses de tratamiento, latanoprost 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.

Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, amarillo-marrón o verde-marrón. Un tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost en cataratas.

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes durante el periodo perioperatorio de la cirugía de cataratas, con antecedentes de queratitis herpética.

Debe evitarse su uso en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas; en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o con lentes intraoculares de cámara anterior o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide; en los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis; pacientes asmáticos.

8.2. Embarazo

No se ha establecido la seguridad de este medicamento en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, latanoprost no debe administrarse durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna, por lo que debe evitarse su uso en mujeres en periodo de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar mareo, visión borrosa y otros trastornos oculares, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, al cloruro de benzalconio o a alguno de los excipientes.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Además de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis con latanosprost.

En caso de ingestión accidental de un frasco que contiene 125 µg de latanosprost, se debe tener en cuenta que más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado.

La infusión intravenosa de 3 µg/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones de plasma 200 veces mayores durante el tratamiento clínico y no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 µg/kg causó náuseas, dolor abdominal, mareo, fatiga, sofocos y sudoración.

En monos, la administración intravenosa de latanosprost (500 µg/kg como máximo) se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria.

En pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanosprost tópico siete veces superior a la dosis clínica, no se observó broncoconstricción.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis con latanosprost, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftalmológica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Para evitar la contaminación del producto no toque o ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

