

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

LOUTEN[®]

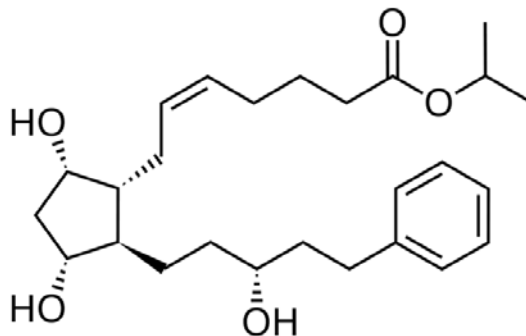
Emulsión oftálmica estéril

*Latanoprost 0,005%***1. Denominación común internacional (nombre genérico):**

Latanoprost 0,005%.

2. Marca registrada:LOUTEN[®] emulsión oftálmica.**3. Países en que está autorizada su venta:**

Argentina.

4. Estructura química – Formas farmacéuticas cuali-cuantitativas registradas, en nuestro país y el país de origen.*Fórmula química: C₂₆H₄₀O₅**Estructura química:*

Latanoprost

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Fórmula cuali- y cuantitativa:

Cada 100 mL de solución contiene:

Latanoprost.....	0,005 g
------------------	---------

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**5. Acción terapéutica. Clasificación terapéutica según codificación ATC.**

análogo de la prostaglandina

Código ATC: S01EE01.**6. Farmacocinética y farmacodinamia. Mecanismo de acción.****Farmacocinética:***Absorción*

El Latanoprost es una prodroga de tipo isopropil éster. El Latanoprost es absorbido por la córnea y allí es hidrolizado por esterasas a Latanoprost Ácido que es el compuesto biológicamente activo.¹

Distribución

El volumen de distribución de Latanoprost es $0,16 \pm 0,02$ L/kg.

El Latanoprost ha sido medido en el humor acuoso durante las primeras cuatro horas y en el plasma durante la primera hora después de la administración oftálmica tópica.¹

Biotransformación

El Latanoprost es una prodroga de tipo isopropil éster. El Latanoprost es hidrolizado por esterasas en la córnea a Latanoprost Ácido, que es el compuesto biológicamente activo.

La porción de Latanoprost que llega a la circulación sistémica es biotransformada por el hígado a metabolitos 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor por β -oxidación de ácido graso.¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Vida media

La eliminación del Latanoprost Ácido del plasma es rápida (vida media = 17 minutos), tanto después de la administración oftálmica como intravenosa.¹

Tiempo de latencia

Aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración.¹

Tiempo de concentración máxima

El pico de concentración en el humor acuoso se consigue aproximadamente a las 2 horas después de la administración oftálmica.¹

Tiempo de efecto máximo

Ocho a doce horas después de la administración oftálmica tópica.¹

Eliminación

Los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 88% y el 98% de la dosis administrada puede recuperarse en la orina, después de administración oftálmica tópica e intravenosa respectivamente.¹

Farmacodinamia:

El Latanoprost es un antiglaucomatoso análogo de la prostaglandina F2a, el cual reduce la presión intraocular incrementando el flujo de salida del humor acuoso, siendo su principal mecanismo de acción el aumento del flujo de salida uveoescleral.

Estudios clínicos han demostrado que el Latanoprost no tiene efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, y no se ha encontrado que tenga efecto en la barrera hemato-ocular.

A las dosis clínicas empleadas, no se ha encontrado que el Latanoprost tenga algún efecto farmacológico significativo sobre el sistema cardiovascular o respiratorio.¹

7. *Indicaciones terapéuticas*

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%****8. Posología, dosis habitual - Dosis media, máxima y mínima para adultos y niños - Intervalo entre dosis.**

En adultos y ancianos, la dosis recomendada es 1 gota de LOUTEN® Emulsión oftálmica en el(los) ojo(s) afectado(s) 1 vez al día. El efecto óptimo se obtiene cuando el producto se administra durante las primeras horas de la noche.

No debe excederse la administración única diaria, dado que se ha demostrado que el incremento de la dosis diaria, disminuye el efecto reductor de la presión intraocular.

Si se pierde una dosis, el tratamiento deberá continuarse con las dosis siguientes habitual, sin duplicarla.

Al igual que con cualquier colirio, se recomienda comprimir con el dedo el saco lagrimal durante un minuto inmediatamente luego de la instilación de cada gota, para reducir la posible absorción sistémica.

La instilación de otro medicamento tópico oftálmico requiere un intervalo mínimo de 5 minutos luego de la administración de LOUTEN® Emulsión oftálmica.

Los pacientes portadores de lentes de contacto deben retirarlas antes de la administración de LOUTEN® Emulsión oftálmica y luego esperar 15 minutos antes de colocarlas nuevamente.¹

9. Efectos adversos completos referidos en nuestro país y en país de origen. Cuantificación y calificación:Oculares:

Muy frecuentes (5% al 15%): Visión borrosa, sensación de quemazón y pinchazo, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, picazón, aumento de la pigmentación del iris y queratopatía epitelial punctata.

Frecuentes (1% al 4%): Ojo seco, lagrimeo, dolor ocular, costras palpebrales, edema palpebral, eritema palpebral, dolor/malestar palpebral y fotofobia.

Pocos frecuentes (<1%): Conjuntivitis, diplopía y secreción conjuntival.

Raras: Embolia de la arteria retinal, desprendimiento de retina y hemorragia del cuerpo vítreo de retinopatía diabética.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Sistémicos:

Los eventos adversos sistémicos más frecuentemente observados con Latanoprost fueron:

Respiratorias: Infección del tracto respiratorio, resfrío, gripe (4%).

Cardíacas: Dolor de pecho, angina de pecho (1-2%).

Cutáneas: Rash, reacción cutánea alérgica (1-2%).

Musculares: Dolor muscular, dolor articular, dolor de espalda (1-2%).¹

10. Contraindicaciones absolutas y relativas:

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.¹

11. Precauciones y advertencias relacionadas con el embarazo, lactancia, niñez y ancianidad y cuadros clínicos específicos:

Advertencias

Antes de instituir el tratamiento con LOUTEN® Emulsión oftálmica los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de desarrollar un cambio en el color del iris, ya que el Latanoprost puede aumentar lentamente el pigmento marrón del iris. Este efecto se observó más frecuentemente en pacientes con iris de color mixto, por ejemplo: azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón, y esto se debe a un aumento en el contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. En pacientes con ojos homogéneamente azules, grises, verdes o marrones, los cambios de color se vieron raramente en tratamientos de hasta 2 años de duración. Típicamente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia; cuando el ojo es afectado, el iris puede tornarse más amarronado en sectores, o bien hacerlo completamente. Ni los nevus ni las pecas del iris son afectados por el tratamiento. No se observó acumulación de pigmento en la malla trabecular ni otro sitio de la cámara anterior. El cambio en el color del iris puede no ser notado por varios meses o años, y no está asociado con ningún síntoma ni ningún cambio patológico. Luego de discontinuar el tratamiento, la pigmentación no aumenta pero el cambio de color producido puede persistir y ser permanente. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente (cambio de color de un ojo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%**

respecto al otro). Hasta que se obtengan datos de estudios de varios años de seguimiento, se recomienda que los pacientes con iris de color mixto se traten con LOUTEN® Emulsión oftálmica cuando presenten intolerancia o insuficiente respuesta a otro hipotensor ocular.¹

Precauciones

El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo, pestañas y zonas adyacentes del ojo o cualquier otra superficie, con el fin de evitar la contaminación con bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de productos contaminados puede causar un daño serio del ojo y la consecuente pérdida de visión.

Hasta que se disponga de mayor información acerca del incremento de la pigmentación marrón del iris, los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo del cuadro clínico, determinar si fuera necesario suspender el tratamiento en caso de haber un incremento en la pigmentación del iris.

No hay experiencia en el uso de LOUTEN® Emulsión oftálmica en glaucoma inflamatorio y neovascular, en afecciones oculares inflamatorias o en el glaucoma congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma crónico de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo abierto en pacientes con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario. Por lo tanto, se recomienda precaución en el uso del producto en estas afecciones.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. LOUTEN® Emulsión oftálmica sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Latanoprost y sus metabolitos son excretados a la leche materna; por lo tanto, se debe actuar con precaución cuando LOUTEN® Emulsión oftálmica es administrado a una mujer que amamanta, o puede considerarse la interrupción de la lactancia.

Uso pediátrico

No se ha establecido la eficacia y tolerancia en los niños.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Insuficiencia renal o hepática

El Latanoprost no ha sido estudiado en estos pacientes, por lo tanto debe ser usado con precaución en los mismos.

Efectos en la habilidad para manejar y uso de máquinas

Como sucede con otros productos oftálmicos, la instilación de gotas oculares puede provocar una visión borrosa transitoria, por lo tanto, los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

Carcinogénesis- mutagénesis- trastornos de fertilidad

El latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en linfoma murino o en micronúcleo murino. Fueron observadas alteraciones cromosómicas en linfocitos humanos in vitro. El latanoprost no demostró acción carcinogénica en estudios realizados en ratones y ratas. El latanoprost no ha demostrado poseer ningún efecto sobre la fertilidad en animales machos o hembras.

Interacciones medicamentosas

Los datos definitivos de interacción con otras drogas no están disponibles. Existen reportes de elevaciones paradójicas en la presión intraocular después de la administración tópica oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas; por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante, ni con análogos o derivados de prostaglandinas. Los estudios in vitro demuestran que cuando se mezclan soluciones que contienen Timerosal y Latanoprost ocurre precipitación; en este caso los medicamentos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 5 minutos entre las aplicaciones.¹

12. Sobredosis

Además de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival o espiescleral, no se conocen otros efectos adversos oculares del Latanoprost administrado en dosis elevadas. La administración intravenosa de altas dosis de Latanoprost en monos ha sido asociada con broncoconstricción transitoria, sin embargo, en 11 pacientes con asma bronquial tratados con Latanoprost no se observó broncoconstricción. En el caso de sobredosificación con Latanoprost se debe instituir tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de gestión accidental o sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de toxicología.¹

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

13. Presentación:

Envase conteniendo 2,5 mL de emulsión oftálmica estéril.

14. Condiciones de conservación:

Conservar a **no más de** 30°C. Proteger de la luz.

Una vez abierto el envase por primera vez, úselo dentro de las 4 (cuatro) semanas. No lo use después de la fecha de vencimiento indicada.¹

15. Tiempo de vida útil establecido:

24 meses.

16. Condición de venta:

Venta bajo receta.

17. ¿Existen ensayos clínicos con drogas similares o contra placebo que documenten la eficacia y la seguridad de la droga en cuestión?

“Efecto de una solución oftálmica de Latanoprost libre de Cloruro de Benzalconio sobre la superficie ocular en pacientes con glaucoma”²

Walimbe T, Chelerkar V, Bhagat P, Joshi A, Raut A
Clinical Ophthalmology. 2016; 10: 821-827.

Se evaluó la eficacia y seguridad del Latanoprost sin conservantes en un estudio de 8 semanas, en pacientes (40 ojos) con GPAA o hipertensión ocular, con al menos un año bajo terapia con Latanoprost con BAK, los cuales cambiaron su medicación a Latanoprost libre de BAK.

Resultados:

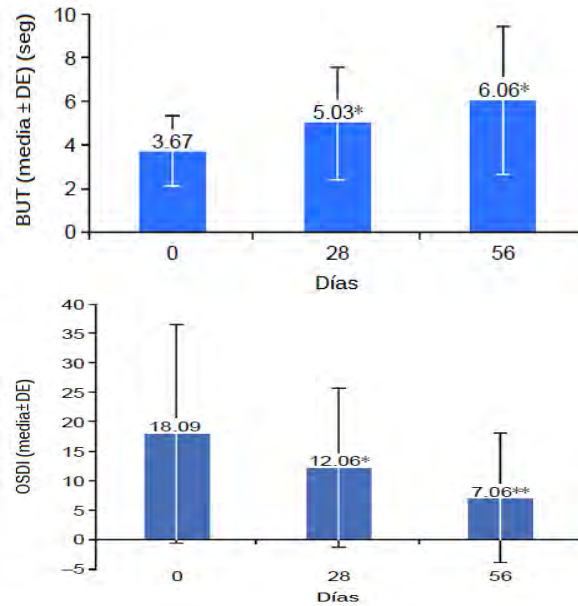
El BUT (break-up time o tiempo de ruptura lagrimal) incrementó significativamente en los pacientes que cambiaron a Latanoprost sin BAK.

El OSDI (Ocular Surface Disease Index o índice de enfermedad de la superficie ocular) disminuyó significativamente en los pacientes que cambiaron a Latanoprost sin BAK.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%**

Se observó una reducción en la hiperemia conjuntival, así como en la tinción corneal.

No se observaron cambios significativos en la eficacia en reducción de la PIO, corroborando igualdad de eficacia hipotensora entre el Latanoprost sin BAK y Latanoprost con BAK.



La emulsión de Latanoprost sin BAK presenta igual eficacia hipotensora, con mejor tolerabilidad y mayor protección de la superficie ocular que las soluciones de Latanoprost con BAK hasta ahora disponibles.

“Latanoprost sin conservante gotas oftálmicas en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto / hipertensión ocular.”³

Sanford M

Clin Drug Investig. 2014; 34: 521-528.

Se evaluó la tolerabilidad y eficacia hipotensora de la formulación de Latanoprost libre de conservante en un estudio internacional en pacientes con hipertensión ocular / glaucoma primario de ángulo abierto.

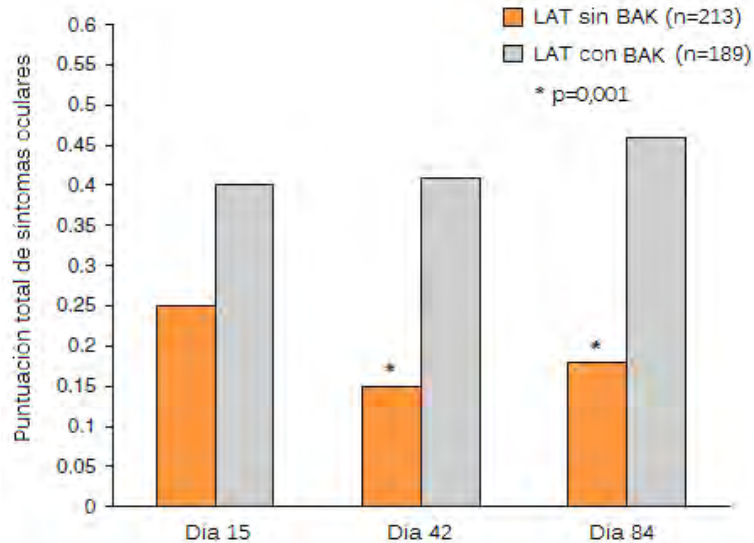
Resultados:

Se demostró que el Latanoprost sin BAK es tan eficaz como el Latanoprost con BAK en términos de reducción de la PIO.

La hiperemia conjuntival luego de 12 semanas de tratamiento fue significativamente menor en los pacientes tratados con Latanoprost sin BAK.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%**

Los síntomas oculares en la instilación (picazón, ardor, pinchazos, visión borrosa) numerados en una escala de 0 = sin síntomas a 3 = muy perturbadores. Los síntomas de la instilación fueron significativamente menores en los pacientes tratados con Latanoprost sin BAK.



El Latanoprost sin BAK demuestra igual eficacia hipotensora, con menor sintomatología relacionada a la toxicidad de la superficie ocular que el Latanoprost conservado con BAK.

“Eficacia y seguridad de las gotas oftálmicas de Latanoprost sin conservante en comparación con Latanoprost conservado con BAK en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular”⁴

Rouland J-F; Traverso C E, Stalmans I, Fekih L E, Delval L, Renault D, Baudouin C, for the T2345 Study Group

Br J Ophthalmol. 2013; 97: 196-200.

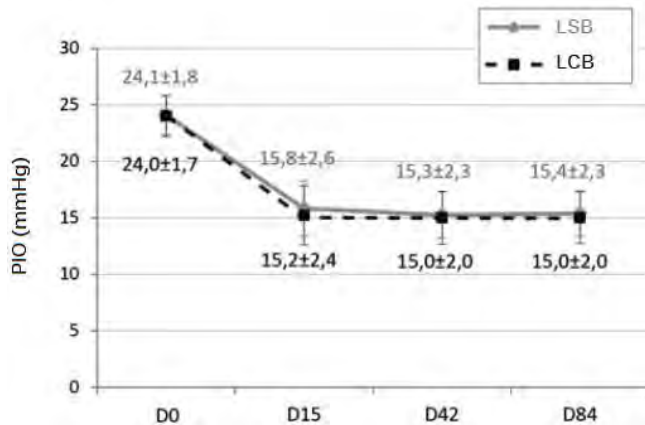
Se realizó un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, ciego para el investigador, de grupos paralelos. Los pacientes tratados con Latanoprost conservado con BAK (LCB), fueron asignados a recibir Latanoprost libre de conservantes, (LSB) o LCB durante 84 días. Los cambios de PIO fueron medidos a las 9 am (± 1 h) en el día 0 (D0), 15 (D15), 42 (D42) y 84 (D84) en ojo afectado o en el de peor condición.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Resultados:

El Latanoprost sin BAK tiene igual eficacia hipotensora que Latanoprost con BAK. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la PIO. La hiperemia conjuntival fue significativamente menos frecuente y severa en el grupo tratado con Latanoprost sin BAK a las 6 semanas (D42): 20,2% (14,9% + 5,3%), y a las 12 semanas (D84): 21,4% (16,5% + 4,9%), vs. 30,6% (22,0% + 8,6%) en D42 y 29,1% (21,5% + 7,6%) en D84 en el grupo tratado con Latanoprost con BAK.



Seguridad: Hiperemia conjuntival (peor ojo) en cada visita

Visita	LSB (N=213)			LCB (N=189)			Diferencia entre grupos
	Puntuación de hiperemia			Puntuación de hiperemia			
	2	3-4	5-6	2	3-4	5-6	
D0	36 (17.0)	15 (7.0)	1 (0.5)	38 (20.1)	5 (2.6)	–	ND
D15	42 (20.1)	15 (7.1)	–	50 (26.9)	11 (5.9)	–	p=0.181
D42	31 (14.9)	11 (5.3)	–	41 (22.0)	16 (8.6)	–	p=0.003
D84	34 (16.5)	10 (4.9)	–	40 (21.5)	14 (7.6)	–	p=0.019

Los datos son números de pacientes (%). ND = no determinado.
Escala de severidad: 2=leve, 3-4=moderada, 5-6=severa.

El Latanoprost sin BAK tiene la misma eficacia terapéutica que el Latanoprost con BAK, con tolerabilidad local mejorada.

“Latanoprost sin conservante en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado.”⁵

Denis P, Monoprost French Study Group

Journal français d'ophtalmologie. 2016; 39: 622-630.

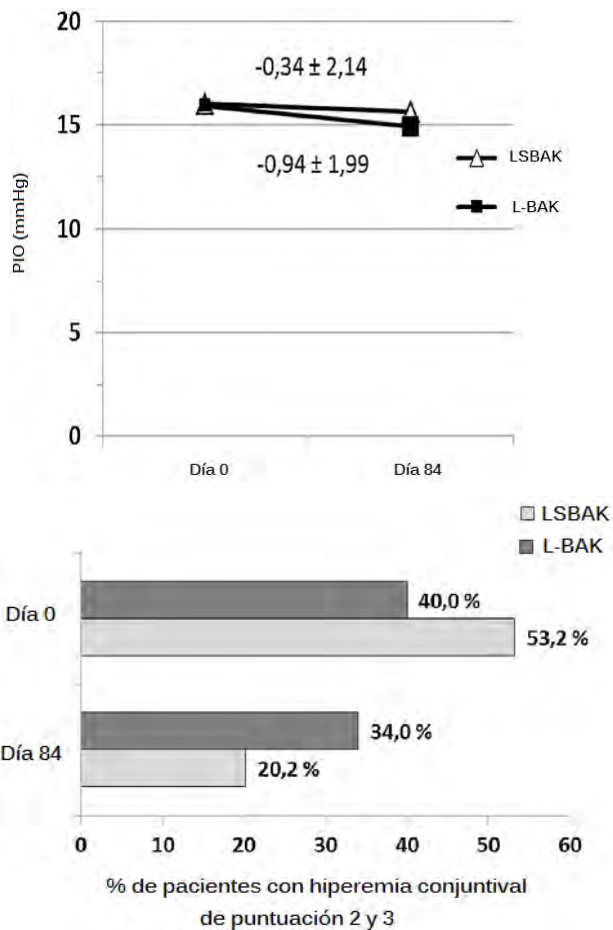
Se comparó la seguridad y eficacia de Latanoprost sin conservante vs. Latanoprost con BAK (L-BAK) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular estabilizada con Latanoprost con BAK como monoterapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

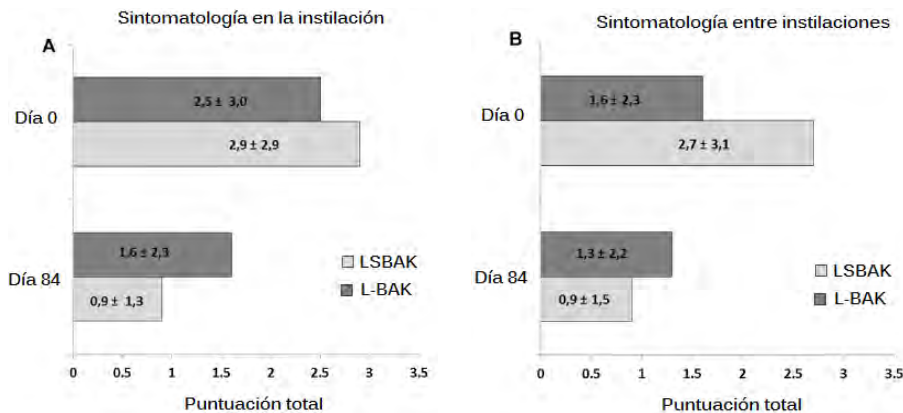
Resultados:

Latanoprost sin BAK presenta igual eficacia hipotensora que Latanoprost con BAK. Los pacientes tratados con Latanoprost sin BAK redujeron significativamente la hiperemia conjuntival. El habitual Latanoprost con BAK como conservante puede ser sustituido por Latanoprost sin BAK, obteniendo mejor tolerabilidad en pacientes con glaucoma con PIO estable. La sintomatología en y entre instilaciones disminuyó significativamente en el grupo tratado con Latanoprost sin BAK.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%



El Latanoprost sin BAK logró un efecto hipotensor similar al Latanoprost conservado con BAK, mejorando la hiperemia conjuntival y la tolerabilidad.

“Eficacia relativa y seguridad del Latanoprost libre de conservante (T2345) para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y de la hipertensión ocular: meta análisis por comparación indirecta y ajustada de estudios clínicos aleatorizados.”⁶

Cucherat M; Stalmans I, Rouland J-F

J Glaucoma. 2014; 23: e69–e75.

Se evaluó la eficacia relativa y tolerabilidad del Latanoprost libre de conservante vs. otros análogos prostaglandínicos para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular mediante un meta análisis por comparación indirecta y ajustada de 21 estudios clínicos.

Al cabo de 3 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia para disminuir la PIO entre la formulación de Latanoprost libre de conservante y otros análogos prostaglandínicos con conservante: Travoprost con BAK, Travoprost con polyquaternium-1, Travoprost con sofZia, Bimatoprost 0,03% con BAK, Bimatoprost 0,01% con BAK, o Latanoprost con BAK. Se halló superior al Tafluprost con BAK.

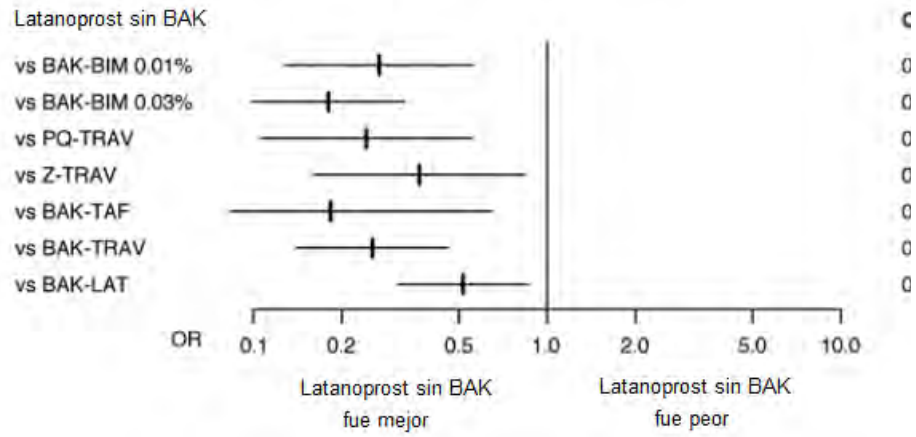
Resultados:

La hiperemia conjuntival obtenida con Latanoprost sin BAK es inferior a cualquier otro tratamiento con las prostaglandinas disponibles en el mercado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Ocurrencia de hiperemia a los 3 meses



El riesgo de hiperemia fue estadística y significativamente menor con Latanoprost sin BAK en comparación con todos los otros análogos prostaglandínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LOUTEN EMULSIÓN OFTÁLMICA 0,005%

Referencias:

1. Prospecto de LOUTEN® Emulsión Oftálmica Estéril (Latanoprost 0,005%), Laboratorios POEN S.A.C.I.F.I. (Octubre 2016)
2. Walimbe T, Chelerkar V, Bhagat P, Joshi A, Raut A.
Effect of benzalkonium chloride-free latanoprost ophthalmic solution on ocular surface in patients with glaucoma.
Clinical Ophthalmology. 2016; 10: 821-827.
3. Sanford M.
Preservative-Free Latanoprost Eye Drops in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma/Ocular Hypertension.
Clin Drug Investig. 2014; 34: 521-528.
4. Rouland J-F, Traverso C E, Stalmans I, Fekih L E, Delval L, Renault D, Baudouin C, for the T2345 Study Group.
Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma.
Br J Ophthalmol. 2013; 97: 196-200.
5. Denis P, Monoprost French Study Group.
Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study.
Journal français d'ophtalmologie. 2016; 39: 622-630.
6. Cucherat M, Stalmans I, Rouland J-F.
Relative Efficacy and Safety of Preservative-free Latanoprost (T2345) for the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: An Adjusted Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.
J Glaucoma. 2014; 23: e69–e75.