

LATISSE
Solución Topica 0,03%

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ALLERGAN	
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
22 OCT 2009	
Nº Ref.	7138/09
Nº Registro.	F. 17821/09
Firma Profesional.	<i>[Firma]</i>

LATISSE Solución tópica 0,03%
Bimatoprost

1.- INDICACIONES Y USO

LATISSE está indicado para el tratamiento de la hipotricosis de las pestañas aumentando su crecimiento en longitud y grosor y haciéndolas más oscuras.

2.- DOSIS Y ADMINISTRACION

Asegúrese de que el rostro este limpio, que el maquillaje y los lentes de contacto sean retirados. Una vez cada noche, coloque una gota de **LATISSE** sobre el aplicador estéril desechable suministrado con el producto y aplique uniformemente a lo largo de la piel en el borde del párpado superior en la base de las pestañas. El borde del párpado superior en el área de crecimiento de las pestañas debe sentirse ligeramente húmedo, sin escurrir. Seque cualquier exceso de solución que escurra fuera del borde del párpado superior con un pañuelo de papel u otro paño absorbente. Elimine el aplicador después de un uso. Repita la operación en el borde del otro párpado superior usando un nuevo aplicador estéril. No vuelva a utilizar los aplicadores y no utilice ningún otro pincel / aplicador para aplicar **LATISSE**.

No aplique sobre la línea de las pestañas inferiores (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 5.3 e INFORMACION A PACIENTES, 17**).

Aplicaciones adicionales de **LATISSE** no aumentarán el crecimiento de las pestañas. Luego de la interrupción del tratamiento, se espera que el crecimiento de las pestañas vuelva a su nivel antes del tratamiento.

3.- FORMA FARMACEUTICA Y CONCENTRACION

Solución estéril de bimatoprost al 0,03%.

4.- CONTRAINDICACIONES

4.1 Hipersensibilidad

LATISSE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bimatoprost o cualquier otro componente de la formulación.

5.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Efectos sobre la presión intraocular

Bimatoprost solución oftálmica (**LUMIGAN**) reduce la presión intraocular (PIO) cuando se instila directamente en el ojo en los pacientes con PIO elevada. En los ensayos clínicos, en pacientes con o sin PIO elevada, **LATISSE** redujo la PIO, sin embargo, la magnitud de la reducción no fue motivo de preocupación clínica.

En estudios de hipertensión ocular con **LUMIGAN**, se ha observado que la exposición del ojo a más de una dosis de bimatoprost diaria puede reducir el efecto reductor la presión intraocular. En pacientes que utilizan **LUMIGAN** u otros análogos de la prostaglandina para el tratamiento de la presión intraocular elevada, el uso concomitante de **LATISSE** puede interferir con la reducción deseada en la PIO. Pacientes que utilizan los análogos de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

la prostaglandina incluidos **LUMIGAN** para la reducción de la PIO debe utilizar **LATISSE** sólo después de consultar con su médico y deben ser controlados respecto a cambios de su presión intraocular (véase **INFORMACION A PACIENTES, 17**).

5.2 Pigmentación del iris

El aumento de la pigmentación del iris se ha producido cuando la misma formulación de solución oftálmica de bimatoprost (**LUMIGAN**) fue instilada directamente en el ojo. Aunque no se informó sobre la pigmentación del iris en los estudios clínicos con **LATISSE**, los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de un incremento de la pigmentación café del iris, que puede ser permanente.

El cambio de pigmentación es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no a un aumento del número de melanocitos. Los efectos a largo plazo del aumento de la pigmentación no se conocen. Los cambios de color del iris observados con la administración de bimatoprost solución oftálmica pueden no ser notorios por varios meses a años. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y todo el iris o partes del iris se tornan más café. Ni pecas ni nevos del iris parecen ser afectados por el tratamiento. El tratamiento con **LATISSE** puede ser continuado en pacientes que desarrollen notablemente el aumento de la pigmentación del iris.

Pacientes que reciben tratamiento con **LATISSE** deben ser informados de la posibilidad de un incremento de pigmentación (véase **INFORMACION A PACIENTES, 17**).

5.3 Pigmentación del párpado

Se ha reportado que Bimatoprost causa cambios de pigmentación (oscurecimiento) en tejidos periorbitales pigmentados y pestañas.

Se espera que la pigmentación aumente, siempre y cuando se administre bimatoprost, pero ha sido reportado de ser reversible al suspender el bimatoprost en la mayoría de los pacientes.

5.4 Crecimiento del vello fuera del área de tratamiento

Existe la posibilidad de que se produzca el crecimiento del vello en las zonas donde **LATISSE** solución tenga contacto repetido con la superficie de la piel. Es importante aplicar **LATISSE** sólo a la piel del borde del párpado superior en la base de las pestañas usando los aplicadores estériles que se incluyen en el empaque, y secar cuidadosamente cualquier exceso de **LATISSE** desde el borde del párpado para evitar que escurra hacia la mejilla u otras áreas de la piel (ver **INFORMACION A PACIENTES, 17**).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

5.5 Inflamación intraocular

LATISSE solución debe utilizarse con precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis), porque la inflamación puede ser agravada.

5.6 Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con solución oftálmica de bimatoprost (**LUMIGAN**) para la PIO elevada. **LATISSE** debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con un desgarro de la cápsula posterior del lente, o en pacientes con factores de riesgo conocidos del edema macular.

5.7 Contaminación de LATISSE o aplicadores

El frasco de **LATISSE** debe mantenerse intacto durante el uso. Es importante utilizar la solución de **LATISSE** como se indica, colocando una gota sobre el aplicador de uso único por cada ojo. No se debe permitir que la punta del frasco entre en contacto con cualquier otra superficie, ya que podría contaminarse. Los aplicadores estériles sólo deben utilizarse en un ojo y luego deben ser descartados, ya que la reutilización de los aplicadores aumenta el potencial de contaminación e infecciones. Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de frascos de dosis múltiples de productos oftálmicos tópicos (ver **INFORMACION A PACIENTES, 17**).

5.8 Uso de Lentes de Contacto

LATISSE contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. Los lentes de contacto deben retirarse antes de la aplicación de la solución y pueden ser reinsertados 15 minutos después de su administración (ver **INFORMACION A PACIENTES, 17**).

6.- REACCIONES ADVERSAS

La siguiente información se basa en los resultados del ensayo clínico de un estudio paralelo, multicéntrico, doble ciego, aleatorio, controlado por vehículo incluyendo 278 pacientes adultos por un período de cuatro meses de tratamiento. Los eventos adversos reportados más frecuentes fueron prurito, hiperemia conjuntival, hiperpigmentación de la piel, irritación ocular, síntomas de ojo seco y eritema del párpado. Estos eventos ocurrieron en menos del 4% de los pacientes.

Reacciones adversas reportadas con **LUMIGAN** para la reducción de la presión intraocular incluyen sequedad ocular, alteración visual, ardor ocular, sensación de cuerpo extraño, dolor ocular, blefaritis, catarata, queratitis puntiforme superficial, secreción ocular, lagrimeo, fotofobia, conjuntivitis alérgica, astenopía, aumento de pigmentación de iris, edema conjuntival, crecimiento de vello anormal, iritis, infecciones (principalmente resfriados e infecciones de las vías respiratorias superiores), dolores de cabeza y astenia

8.- USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría C

Efectos teratogénicos: En estudios de desarrollo embrionario en ratones y ratas preñadas, se observó el aborto en dosis orales de bimatoprost que alcanzaron al menos 33 ó 97 veces, respectivamente, la exposición humana máxima intentada (basado en los niveles de sangre AUC después de la administración oftálmica tópica en la córnea o saco conjuntival). En dosis por lo menos 41 veces la exposición humana máxima intentada, se redujo el tiempo de gestación, aumentaron la incidencia de fetos muertos, reabsorciones tardías y la mortalidad de crías peri y postnatales y disminuyó el peso corporal de las crías. No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de solución oftálmica de bimatoprost 0,03% en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de la reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, **LATISSE** se debe administrar durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

8.3 Madres en período de lactancia

No se sabe si la solución de **LATISSE** se excreta en la leche humana, aunque en estudios

LATISSE
Solución Topica 0,03%

ALLERGAN

en animales se ha visto que bimatoprost se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre **LATISSE** a una mujer en período de lactancia.

8.4 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

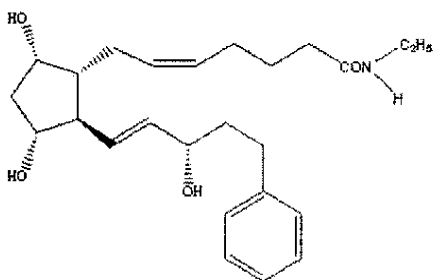
8.5 Uso Geriátrico

En general no se han observado diferencias clínicas en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

11.- DESCRIPCION

LATISSE (solución oftálmica de bimatoprost) 0,03% es un análogo sintético de la prostaglandina. Su nombre químico es (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil] ciclopentil]-5-N-etilheptenamida y su peso molecular es 415.58.

Su fórmula molecular es $C_{25}H_{37}NO_4$ y su estructura química es:



Bimatoprost es un polvo, que es muy soluble en alcohol etílico y alcohol metílico y ligeramente soluble en agua. **LATISSE** es una solución oftálmica transparente, isotónica, incolora, estéril, con una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsmol / kg.

Contiene: **Activo:** bimatoprost 0,3 mg / mL; **Preservante:** cloruro de benzalconio 0,05 mg/mL; **Inactivos:** cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico; ácido cítrico y agua purificada. Hidróxido de sodio y / o ácido clorhídrico pueden ser agregados para ajustar el pH.

El pH durante su vida útil varía entre 6,8 a 7,8.

12.- FARMACOLOGIA CLINICA

12.1 Mecanismo de Acción

Bimatoprost es un análogo estructural de prostaglandina. Aunque el mecanismo exacto de acción es desconocido se cree que el crecimiento de las pestañas se produce por el aumento del porcentaje de pelos y de la duración de la etapa anágena o fase de de crecimiento.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después que una gota de solución oftálmica de bimatoprost 0,03% fue administrada una vez al día en ambos ojos (córnea y / o saco conjuntival), de 15 sujetos sanos durante dos semanas, las concentraciones sanguíneas alcanzaron un pico dentro de los 10 minutos después de la administración y estaban por debajo del límite inferior de detección (0,025

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

LATISSE
Solución Topica 0,03%

ALLERGAN

ng/mL) en la mayoría de los sujetos dentro de 1,5 horas después de la administración. Los valores medios de C_{max} y AUC_{0-24h} fueron similares en los días 7 y 14 a aproximadamente 0.08 ng / mL y 0,09 ng • h / ml, respectivamente, lo que indica que el estado de equilibrio se alcanzó durante la primera semana de administración de la dosis. No hubo acumulación sistémica de fármaco con el tiempo.

Distribución

Bimatoprost se distribuye moderadamente en los tejidos del cuerpo con un volumen de distribución en estado de equilibrio de 0,67 L / kg.

En la sangre humana, bimatoprost reside principalmente en el plasma. Aproximadamente el 12% de bimatoprost permanece no ligado en el plasma humano.

Metabolismo

Bimatoprost es la principal especie que circula en la sangre una vez que llega a la circulación sistémica.

Bimatoprost luego experimenta oxidación, N-deetilación y glucuronidación para formar una variedad diversa de metabolitos.

Eliminación

Luego de una dosis intravenosa de bimatoprost radiomarcado (3,12 µg / kg) a seis sujetos sanos, la máxima concentración sanguínea de la droga no modificada fue de 12,2 ng / mL y disminuyó rápidamente con una vida media eliminación de aproximadamente 45 minutos. El clearance sanguíneo total de bimatoprost fue de 1,5 L / h / kg. Hasta el 67% de la dosis administrada fue excretada en la orina, mientras que 25% de la dosis se recuperó en las heces.

13.- TOXICOLOGIA NO CLINICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Bimatoprost no resultó carcinogénico, ya sea en ratones o ratas cuando se administra por sonda oral a dosis de hasta 2 mg / kg / día y 1 mg / kg / día, respectivamente, (aproximadamente 192 y 291 veces la exposición humana recomendada basada en los niveles de AUC en sangre después de administración en la córnea y / o saco conjuntival respectivamente) durante 104 semanas.

Bimatoprost no fue mutagénico o clastogénico en el Test de Ames, en el ensayo de linfoma de ratón, o en el ensayo de micronúcleo *in vivo* en ratón.

Bimatoprost no perjudica la fertilidad en ratas machos o hembras a dosis de hasta 0.6 mg / kg / día.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

14.- ESTUDIOS CLINICOS

La solución de **LATISSE** se evaluó en su efecto general en la prominencia de las pestañas en un estudio paralelo, multicéntrico, doble ciego, aleatorio, controlado por vehículo, que incluyó 278 pacientes adultos durante cuatro meses de tratamiento. La variable primaria de eficacia en este estudio fue un aumento de la prominencia general de las pestañas medida de un aumento de por lo menos 1 grado en la escala de Evaluación Global de Pestañas (EGP) de 4 puntos desde la línea de base hasta el final del período de tratamiento (semana 16).

LATISSE fue más eficaz que el vehículo medido por el puntaje EGP, con diferencias estadísticamente significativas observadas a las 8 semanas, 12 semanas y 16 semanas

LATISSE
Solución Topica 0,03%

ALLERGAN

(punto final primario) de tratamiento.

Tabla 1

Número (%) de sujetos con al menos un aumento de 1 grado de aumento en la Evaluación Global de Pestañas (Punto final de eficacia primario- Semana 16)

Semana	LATISSE N= 137 N (%)	Vehículo N= 141 N (%)
1	7 (5%)	3 (2%)
4	20 (15%)	11 (8%)
8	69 (50%)	21 (15%)
12	95 (69%)	28 (20%)
16	107 (78%)	26 (18%)
20	103 (79%)	27 (21%)

En este estudio, los pacientes también fueron evaluados por el efecto de la solución de **LATISSE** en la longitud, grosor y la oscuridad de sus pestañas. Mejorías desde la línea basal en el crecimiento de la pestaña, medida por análisis de imagen digital evaluando la longitud, abundancia/espesor, y oscuridad de las pestañas fueron estadísticamente significativamente más pronunciadas en el grupo de bimatoprost en las semanas 8, 12 y 16

Tabla 2

Eficacia en el punto final en la semana 16 (Cambio promedio a partir del inicio)	LATISSE	Vehículo
Crecimiento de las pestañas (longitud) (mm; % de aumento)	N= 137 1,4; 25%	N= 141 0,1; 12%
Abundancia/espesor (mm ² ; % de aumento)	N= 136 0,7; 106%	N= 140 0,1; 12%
Oscurecimiento de las pestañas (intensidad*; % de aumento en oscurecimiento)	N= 135 -20,2; -18%	N= 138 -3.6; -3%

*Un valor negativo representa el oscurecimiento de las pestañas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Después del periodo de tratamiento de 16 semanas, siguió un período post-tratamiento de 4 semanas, durante el cual los efectos de bimatoprost comenzaron a regresar a la línea de base. El efecto sobre el crecimiento de las pestañas se espera que disminuyan luego de la discontinuación a plazo más largo.

16.- PRESENTACION Y ALMACENAMIENTO

LATISSE es suministrado estéril en frascos gotario de polietileno de baja densidad de color blanco opaco, con tapa de poliestireno de color turquesa, que contienen x mL,

LATISSE
Solución Topica 0,03%

ALLERGAN

acompañado por 60 aplicadores estériles desechables

Almacenamiento: LATISSE debe ser almacenado a no más de 25°C

17.- INFORMACION A PACIENTES

17.1 Aplicación en la noche

Los pacientes deben ser informados que **LATISSE** debe aplicarse cada noche usando sólo los aplicadores estériles incluidos en el empaque. Deben empezar por asegurar que su rostro esté limpio, se elimine todo el maquillaje, y sus lentes de contacto retirados (si correspondiese). Luego cuidadosamente coloque una gota de solución de **LATISSE** en el aplicador estéril y esparcir a lo largo de la piel del borde del párpado superior en la base de las pestañas. Si algo de solución de **LATISSE** entra al ojo sano, no causa daño. El ojo no debe ser enjuagado.

Aplicaciones adicionales de **LATISSE** no aumentarán el crecimiento de las pestañas. Los pacientes deben ser informados de no aplicar en la línea de las pestañas inferiores. Cualquier exceso de solución fuera del borde de la parte superior de los párpados debe ser retirado con un pañuelo de papel o de otro tipo material absorbente.

El inicio del efecto es gradual, pero no es significativo en la mayoría de los pacientes hasta pasados 2 meses del inicio del tratamiento. Los pacientes deben ser aconsejados que el efecto no es permanente y puede volver al estado original gradualmente tras la interrupción del tratamiento con **LATISSE**.

17.2 Manipulación del frasco y del aplicador

Los pacientes deben ser instruidos de que el frasco de **LATISSE** debe mantenerse intacto y que se debe evitar que la punta del frasco o el aplicador se ponga en contacto con el estructuras circundantes, los dedos, o cualquier otra superficie no deseadas para evitar la contaminación del frasco o aplicador por bacterias comunes que se sabe que causan infecciones oculares.

Los pacientes deben ser instruidos para sólo usar el aplicador suministrado con el producto una vez y luego descartarlo puesto que la reutilización podría significar el uso de un aplicador contaminado. Infecciones graves pueden ser el resultado de utilizar aplicadores o soluciones contaminados.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

17.3 Posibilidad de efectos de la presión intraocular

LATISSE puede reducir la presión intraocular, aunque no a un nivel que cause daño clínico.

En pacientes que utilizan Lumigan u otros análogos de la prostaglandina para el tratamiento de la presión intraocular elevada, el uso concomitante de **LATISSE** puede interferir con la deseada reducción de la PIO. Los pacientes que estén utilizando análogos de prostaglandinas para la reducción de la PIO sólo deben usar **LATISSE** después de consultar con su médico.

17.4 Posibilidad de oscurecimiento de la piel del párpado

Los pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de oscurecimiento de la piel del párpado, que puede ser reversible después de la suspensión de **LATISSE**.

17.5 Posibilidad de oscurecimiento del iris

Aunque no se reportó pigmentación del iris en estudios clínicos con **LATISSE**, los

pacientes deben ser informados acerca de la posibilidad de incremento de la pigmentación café del iris, que puede ser permanente.

El aumento de la pigmentación del iris se ha producido cuando la misma formulación de solución oftálmica de bimatoprost (**LUMIGAN**) ha sido instilada directamente en el ojo

17.6 Posibilidad de crecimiento del vello o cambios en las pestañas inesperados.

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de que se produzca crecimiento de vello fuera de la zona a tratar si **LATISSE** toca repetidamente la misma zona de la piel fuera de la zona de tratamiento. También deben ser informados de la posibilidad de disparidad entre los ojos en longitud, el espesor, la pigmentación, el número de pestañas o vellos y / o la dirección de crecimiento de las pestañas.

Es posible que los cambios en las pestañas sean reversibles tras la interrupción del tratamiento.

17.7 Cuándo buscar asesoramiento médico

Los pacientes deben ser advertidos de que si desarrollan una nueva condición ocular (por ejemplo, trauma o infección), experimentan una repentina disminución de la agudeza visual, si se someten a una cirugía ocular, o desarrollan cualquier reacción ocular, en particular conjuntivitis y reacciones de párpado, deben buscar inmediatamente asesoramiento médico en relación con el uso continuado de **LATISSE**. Los pacientes que utilicen medicamentos que disminuyan la PIO no deben usar **LATISSE** sin consulta previa con su médico.

17.8 Uso con Lentes de Contacto

Los pacientes deben ser advertidos de que la solución de **LATISSE** contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. Los lentes de contacto deben ser retirados antes de la aplicación de **LATISSE** y pueden ser reinsertados 15 minutos después de su administración.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Brandt, JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM. Comparison of once or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: A 3-month clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108:1023-1032
- 2.- Brubaker RF. Mechanism of action of bimatoprost. *Surv Ophthalmol* 2001 May;45(Suppl 4):S347-S351.
- 3.- Hart J, Shafranov G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost. *Am J Ophthalmol* 2004;137:756-757.
- 4.- Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002;47:S185-S202.
- 5.- Mansberger SL, Cioffi GA. Eyelash formation secondary to latanoprost treatment in a patient with alopecia. *Arch Ophthalmol* 2000;118:718-719.
- 6.-Modschiedler K, von den Driesch P, Paus R. Hyperpigmentation and hypertrichosis of the eyelids after use of bimatoprost eye drops. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:276-277.
- 7.- Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM; Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:55-63.
- 8.-Shaikh MY, Bodla AA. Hypertrichosis of the eyelashes from prostaglandin analog use: a blessing or a bother to the patient? *J Ocul Pharmacol Th* 2006;22:76-77.
- 9.- Tosti A, Pazzaglia M, Voudoris S, Tosti G. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S149-150.
- 10.- Whitcup SM, Cantor LB, VanDenburgh AM, Chen K. A randomized, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2003;87:57-62.
- 11.- Woodward DF, Krauss AH, Chen J, Lai RK, Spada CS, Burk RM, et al. The pharmacology of bimatoprost. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 4):S337-S345.

