



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 17 - 2007

Latanoprost 0.005% sol -oft
Latanoprost 50 Ug/ml sol- oft

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Pilocarpina clorhidrato 2% sol. oft Timolol maleato 0.50% sol. oft
ATC/DCI ² :	S01EE01
DDD ² :	0.1 ml
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No figura
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Abril 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Glaucoma

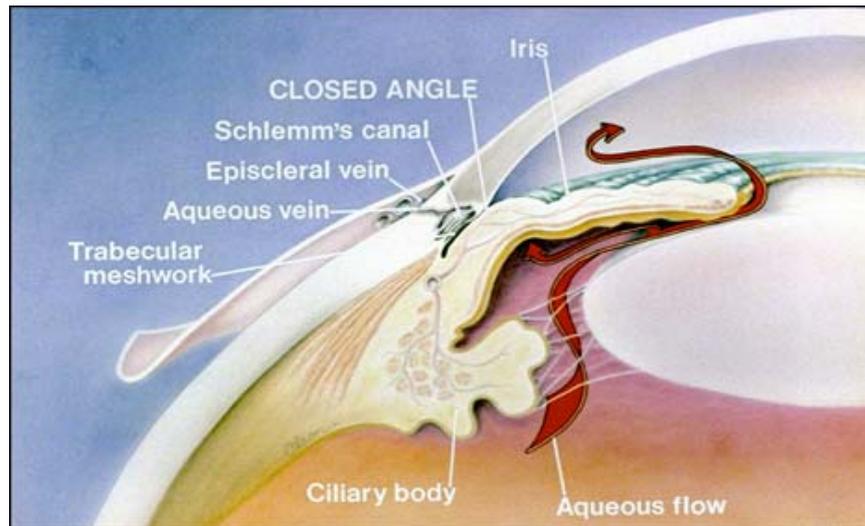
INTRODUCCION.

- El glaucoma comprende un complejo de entidades patológicas que tienen en común un aumento de la presión intraocular (PIO), capaz de producir degeneración de la papila óptica y defectos en el campo visual²². Es la segunda causa de ceguera y la causa más común de ceguera irreversible en el mundo¹⁴.
- Su incidencia es de 1,5 % en personas mayores de 40 años, más frecuente en la raza negra. Aparece de manera bilateral, y es probable que se determine por leyes genéticas controladas por herencia poligénica o multifactorial²².
- Normalmente, el cuerpo ciliar, secreta el humor acuoso que fluye desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Deja el ojo a través de la malla trabecular circulando por el canal de Schlemm hacia las venas episclerales¹⁴. La presión intraocular está determinada por el balance entre la producción del humor acuoso dentro del ojo y el drenaje fuera del ojo a través de la malla trabecular. Cada ojo normal produce aproximadamente 2 µl de humor acuoso. La presión intraocular normal es de 10-21 mm Hg, pero ésta puede caer tanto como a 0 mm Hg y puede exceder los 70mm Hg en algunos glaucomas.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"



- El valor al cual el incremento de la presión intraocular causa daño al nervio óptico, depende de muchos factores, incluyendo la presión y si el daño glaucomatoso es temprano o avanzado. En general, presiones de 20-30 mm Hg causan daño luego de varios años, pero presiones de 40-50 mm Hg pueden causar pérdida visual rápida y también precipitar la oclusión retino vascular ²³. Si el aumento de la presión persiste durante un tiempo prolongado, puede llegar a ocasionar daños irreversibles en todas las estructuras oculares alterando el campo visual, incluso llegando a la ceguera.
- La detección de los pacientes glaucomatosos es, por tanto, un problema sanitario importante; pues existen personas con alto riesgo de padecer la enfermedad debido a que presentan cámaras anteriores estrechas, asintomáticas o con ángulos iridocorneales estrechos, fáciles de cerrar en cualquier situación y que están propensos a desencadenar hipertensiones oculares altas que den como consecuencia la atrofia del nervio óptico ²².
- El propósito del tratamiento del glaucoma es reducir la presión intraocular. La evidencia de múltiples ensayos clínicos aleatorizados muestra que el reducir la presión intraocular es efectivo en la prevención de la progresión de la enfermedad hipertensiva ocular, glaucoma primario de ángulo abierto y también en el llamado glaucoma a tensión normal ¹⁵.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- El Glaucoma es una condición oftalmológica crónica que afecta aproximadamente a 15 millones de personas. Dentro de las terapias que están disponibles tenemos para el tratamiento médico a los beta bloqueadores (β bloqueadores), simpaticomiméticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de prostaglandinas^{6,15}. Los análogos de las prostaglandinas son la clase más nueva de agentes para el tratamiento del glaucoma²¹. Su desarrollo se basó en las observaciones animales de reducción de la PIO en modelos animales en los que la prostaglandina F2 α aumentó el flujo uveo-escleral²¹.
- Sin embargo, aún habiéndose resuelto el episodio agudo mediante el tratamiento médico-farmacológico, esta patología es siempre indicación de tratamiento quirúrgico posterior debido a que la repetición de los accesos agudos son muy frecuentes y el tratamiento médico es muy inseguro. El 25% de los pacientes sufren un ataque en el segundo ojo dentro de los seis meses que siguen al primero y el 50% padece un nuevo ataque dentro de los cuatro años siguientes^{8,19}.

FARMACOLOGIA

- Latanoprost es una prodroga del análogo de la prostaglandina 17 fenilo F2 α que fue aprobada para el tratamiento del glaucoma por la FDA en Junio de 1996²¹. Es usada para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. La reducción de la presión intraocular empieza alrededor de 3 ó 4 horas luego de la instilación y es máxima luego de 8 a 12 horas; la reducción dura al menos 24 horas. La solución oftálmica al 0.005% se instila una vez al día, preferiblemente en las noches⁴.
- Latanoprost se absorbe a través de la córnea donde la prodroga ester de isopropil es hidrolizada a la forma ácida para ser biológicamente activa⁴. Estos ácidos libres hidrofílicos, difunden desde la córnea preferentemente a través de la superficie endotelial más permeable hacia el humor acuoso. Los ácidos libres de latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de las prostaglandinas, previniendo su acumulación en retina o cerebro.
- El volumen de distribución es de 0.16L/Kg. El ácido de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas y en el plasma sólo durante la primera hora luego de su administración.
- Los sitios de metabolismo del latanoprost son la córnea y el hígado. En la córnea, latanoprost, una prodroga del ester de isopropil, es hidrolizada por esterazas a su forma ácida biológicamente activa. En el hígado, el ácido activo del latanoprost que alcanza la circulación sistémica es primariamente metabolizada al metabolito



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

1,2-dinor y al 1,2,3,4 tetranor metabolitos vía la beta oxidación de los ácidos grasos.

- La excreción es renal en un 88% a 98%, luego de la beta oxidación hepática. Otra vía es la excreción biliar similar a las prostaglandinas naturales. El tiempo de vida media de los metabolitos es de 17 minutos.
- Latanoprost es un medicamento no considerado en la 15^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente¹. En el Perú, a Abril del 2007, el principio activo Latanoprost se encuentra registrado en la forma farmacéutica de solución y colirio oftálmico de 0.005% mg con 21 registros sanitarios vigentes⁵.

EFICACIA

- Rikkert van der Valk y colaboradores, en su meta-análisis "Efectos en la disminución de la Presión Intraocular para todas las drogas usadas comúnmente en Glaucoma", conformado por 27 artículos aleatorizados doble ciego publicados desde Diciembre del 2003, con 6953 participantes, confirmó que las 8 drogas evaluadas disminuían efectivamente la PIO en forma más efectiva que el placebo. La reducción más alta fue con bimatoprost (33%), seguida de latanoprost, travoprost, timolol, brimonidina, betaxolol, dorzolamida, brinzolamida (17%) en el orden respectivo y placebo (5%). Las diferencias entre análogos de prostaglandina prostamida y timolol fueron pequeñas¹⁹.
- Tin Aung et al. en su estudio aleatorio, doble ciego "Comparación del efecto de la disminución de la PIO con Latanoprost y Timolol en pacientes con Glaucoma crónico de ángulo estrecho", obtuvo que luego de 2 semanas, la PIO disminuyó alrededor de 8.8 ± 1.1 mmHg ($P < 0.01$) en el grupo de Latanoprost y de 5.7 ± 0.9 mmHg ($P < 0.001$) en el grupo de Timolol. La diferencia de reducción de la PIO entre ambos grupos de tratamiento fue de 3.1 ± 1.5 mm Hg a favor de Latanoprost ($P = 0.04$)²⁷.
- Camras et al. en su estudio "Latanoprost Tratamiento para el Glaucoma: Efectos de tratamiento luego de 1 año y de cambio de Timolol", aplicó tópicamente Latanoprost 0.005% una vez al día durante 6 meses a 223 pacientes con PIO elevada previo tratamiento con Latanoprost una vez al día o Timolol 0.5% dos veces al día por 6 meses en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y grupo de estudio paralelo; obteniendo una reducción diurna de 6 a 8 mmHg de la



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

PIO con Latanoprost, mientras que cuando se cambió de Timolol a Latanoprost, la PIO se redujo entre 1.5 ± 0.3 mmHg²¹

- Watson en su estudio "Latanoprost- Dos años de experiencia de uso en el Reino Unido", que involucró a 277 pacientes a los que se les aplicó durante 6 meses Latanoprost 0.005% una vez al día versus Timolol 0.5% dos veces al día y luego, Latanoprost una vez al día por 18 meses sin importar el tratamiento anterior, encontró que Latanoprost reducía significativamente la PIO en 8 mmHg ($P < 0.001$) respecto a los valores previos al tratamiento y esta reducción se mantenía durante 24 meses²⁸.

SEGURIDAD

- Latanoprost no ha sido aprobado por la FDA como un agente de primera línea para el glaucoma de ángulo abierto, sin embargo, debido a su eficacia y perfil de efectos adversos, representa una opción adicional para la monoterapia o terapia adjunta en pacientes que no toleran o responden a otros medicamentos²⁵. La aprobación de la FDA es sólo para adultos y no para la población pediátrica.
- La prescripción de latanoprost está limitada en el embarazo, debido a que los estudios en animales en reproducción, reportan una alta incidencia de abortos y los estudios en humanos no son adecuados. Como consecuencia, está clasificado como categoría C según la FDA²⁴.
- La evidencia disponible, no es concluyente respecto al riesgo del uso de Latanoprost durante la lactancia materna. No es conocido si el Latanoprost es excretado a través de la leche materna y si existe potencial de efectos adversos para el niño amamantado. Tampoco se sabe si Latanoprost afecta la cantidad o composición de la leche materna⁴.
- Dentro de los efectos adversos asociados al latanoprost se mencionan³⁰: (Ver tabla 1)
- La hiperemia conjuntival leve, el efecto adverso ocular más común, ocurrió en más de un 31% de los pacientes en estos estudios, en comparación con timolol²¹. La prevalencia o severidad de la hiperemia conjuntival en estos estudios, no aumentó apreciablemente durante el curso de la terapia, tampoco la agudeza visual ni los errores de refracción. Adicionalmente, latanoprost no produjo efectos adversos en la función pulmonar, volumen cardíaco o presión sanguínea cuando fue administrada a pacientes con asma tratados con esteroides.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del deber ciudadano"

•
Tabla 1.

Efectos adversos reportados a la fecha con el tratamiento a largo plazo de latanoprost tópico como terapia antiglaucoma.

EFEECTO ADVERSO	DURACION DE USO ANTES DEL EFECTO ADVERSO	FUENTE DE INFORMACIÓN
EFECTOS SISTÉMICOS • Hipertensión	Días a semanas	Casos reportados
EFECTOS OCULARES • Hiperemia conjuntival • Edema macular cistoide • Queratitis por herpes simple • Hipertriosis • Hipotonía con separación coroidal. • Hiperpigmentación de iris y pestañas • Quiste en iris • Pseudodendritas	Variable, más de 2 años 3 semanas – 11 meses 8 días – 5 meses > 10 semanas Varias semanas 3 meses – 2 años Varias semanas Varias semanas	Estudios clínicos Casos reportados Casos reportados Serie de casos Casos reportados Estudios clínicos y casos reportados Reporte de casos Reporte de casos

Fuente: Antiglaucoma medications: A review of safety and tolerability issues related to their use³⁰.

- La alteración de la pigmentación del iris (oscurecimiento). Este es el efecto adverso más común de la terapia con latanoprost, ocurriendo en un 6.6% de los ojos con 3 meses de inicio de la terapia²¹ y aumenta su incidencia por sobre los 2 años de tratamiento.
- Hipertriosis, en 43 pacientes a los que se administró latanoprost unilateralmente por más de 10 semanas, se observó hipertriosis en todos los ojos tratados. El aumento del largo y la densidad de las pestañas fue observado en tanto las pestañas superiores e inferiores.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

- Como resultado de esto, Latanoprost ha sido aprobado por la FDA como un agente de segunda línea²¹.
- El edema macular cistoide, que no se observó en los ensayos publicados de latanoprost. Sin embargo, desde su aprobación, ha habido numerosos reportes de casos de disminución de la visión y edema macular cistoide luego de 3 semanas a 11 meses de uso de latanoprost, en muchos de estos casos, los ojos habían sido operados de catarata. En todos los casos, el edema macular cistoide se resolvió tras la discontinuación del tratamiento con latanoprost²¹.
- Queratitis herpética por Herpes simple, se desarrolló en 2 pacientes²³.

COSTO

En lo que respecta al costo del tratamiento/día en pacientes adultos se tiene que:

	Latanoprost 0.005% sol - oft	Timolol maleato 0.50%	Pilocarpina clorhidrato 2% sol 10cc
Dosis diaria	1 gota cada 24 horas	1 gota cada 12 horas	1 gota cada 8-12 horas
Costo Unidad¹⁸ s/.	42.00	3.00	18.00
Tiempo de Uso	crónico	crónico	agudo

Diferencia de costos entre Latanoprost 0.005% sol -oft y Timolol maleato 0.50%
s/. 39.00

- El uso de latanoprost y timolol está indicado en glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Según el petitorio nacional se tiene 2 alternativas para el manejo de glaucoma, sin embargo, el uso de timolol es para el manejo de los casos crónicos mientras que la pilocarpina sólo se usa en casos agudos (emergencias).
- Podemos observar que existe una diferencia en costos entre el tratamiento diario de Latanoprost 0,005% y el tratamiento con Timolol 0,50% mg de S/. 39.00



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

II. CONCLUSIONES

1. La evidencia hallada señala que Latanoprost reduce la PIO en forma similar e incluso más efectiva que el timolol^{19,29,21,28}.
2. Latanoprost no ha sido aprobado por la FDA como un agente de primera línea para el glaucoma de ángulo abierto, sin embargo, debido a su eficacia y perfil de efectos adversos, representa una opción adicional para la monoterapia o terapia adjunta en pacientes que no toleran o no responden a otros medicamentos²⁵.
3. La prescripción de Latanoprost está limitada en el embarazo, debido a que los estudios en animales en reproducción, reportan una alta incidencia de abortos y los estudios en humanos no son adecuados. Como consecuencia, está clasificado como categoría C según la FDA²⁴.
4. La alteración de la pigmentación del iris (oscurecimiento) es el efecto adverso más común de la terapia con latanoprost, ocurriendo en un 6.6% de los ojos con 3 meses de inicio de la terapia²¹ y aumenta su incidencia por sobre los 2 años de tratamiento.
5. Existe una diferencia en costos por paciente de S/. 39.00 más entre Latanoprost 0.005%mg y Timolol maleato 0.50%.
6. Para el tratamiento del glaucoma, los medicamentos considerados dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos vigente son más costo efectivo que el principio activo Latanoprost.
7. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Latanoprost **sólo se encontraría justificada para el tratamiento del Glaucoma como monoterapia o terapia adjunta en pacientes que no toleren o no respondan a los medicamentos de primera línea consideradas ya en el PNME. Se recomienda que la utilización de este medicamento sea aprobada previamente por el Comité Farmacológico de la Institución teniendo en cuenta la condición socio-económica del paciente y su monitorización individualizada permanente.**



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición (marzo de 2007).
4. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Abril del 2007.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS. Accesado el 10 de abril del 2007.
6. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. MedGenMed(electronic resource): Medscape general medicine. 2001 Jul. Vol 3 Issue 4 Pages 6.
7. Rodríguez MM, Coba González MJ, Ortiz González E, Pérez Tamayo E. Actualidad en el tratamiento médico del glaucoma. Rev. Cubana de Oftalm. 2004;17(1).
8. Palmberg PA. Topical carbonic anhydrase inhibitor finally arrives. Arch Ophthalmol 1995;113:985-6.
9. William C, Stewart MD. Patient and Ophthalmologist Attitudes Concerning Compliance and Dosing in Glaucoma Treatment. J. of ocular pharm. Therap. December 2004, Vol. 20, No. 6, Pages 461-469.
10. Miller PE. The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucomain dogs: A multicenter clinical trial. J Am Anim Hosp Assoc 2000: 36:431.
11. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication: I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994;112:1437-45
12. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol. 2004 Apr; 15(2):132-5.
13. Moreno Pérez Lourdes y Herrera Ramos Felipe. Rev Cubana Med Gen Integr v.16 n.3 Ciudad de La Habana mayo-jun. 2000 Medicamentos contraindicados en el glaucoma.
14. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ 2004;328; 97-99.
15. Khaw P T, Shah P, Elkington A R. Glaucoma-2: Treatment. BMJ 2004;328; 156-158.
16. Maier Philip C, Funk Jens, Schwarzer Guido, Antes Gerd, Falck-Ytter Yngve T. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005;331:134 (16 July), doi:10.1136/bmj.38506.594977.E0 (published 1 July 2005)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año del deber ciudadano"

17. Müller Marije E; Van der Velde, Krulder Jaap W M, van der Cammen Tisha JM. Syncope and falls due to timolol drops. BMJ 2006; 332; 960-961
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 28 de febrero del 2007.
19. van der Valk Rikkert ,MSc, Webers Carroll A. B, MD, PhD, Schouten Jan S.A.G, MD, PhD, Zeegers Maurice P, MSc, PhD, et col. Intraocular Pressure- Lowering Effects of all commonly used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology 2005; 112:1177-1185.
20. Safety and Efficacy of Medications used to treat primary open angle glaucoma. World of Drug Information. Vol 11, Issue 2- June 2000.
21. Camras Carl B, Wax Martin B, Ritch Robert, et al. Latanoprost treatment for Glaucoma: Effects of treating for 1 year and of switching from timolol. American Journal of Ophthalmology Vol 126 N°3, September 1998.
22. Moreno Pérez Lourdes y Herrera Ramos Felipe. Rev Cubana Med Gen Integr v.16 n.3 Ciudad de La Habana mayo-jun. 2000
Medicamentos contraindicados en el glaucoma.
23. Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 2001;85: 1008-9. (Pubmed id:11501520).
24. De Santis Marco, Lucchese Angela,et al. Latanoprost exposure in pregnancy. American Journal of Ophthalmology Vol 138, N°2 August 2004.
25. Safety and Efficacy of Medications used to treat primary open angle glaucoma. World of Drug Information. Vol 11, Issue 2- June 2000
26. Novack Gary D, O'Donnell Martin J, et al. New Glaucoma Medications in the Geriatric Population: Efficacy and Safety. J Am Geriatr Soc 50:956-962, 2002.
27. Aung Tin, Wong Hon,Chee C. Yip,et al. Comparison of the Intraocular pressure-lowering effect of Latanoprost and Timolol in patients with chronic angle closure glaucoma. Ophthalmology Vol 107, N°6 June 2000.
28. Watson Peter G. Latanoprost. Two years experience of its use in the United Kingdom. Ophthalmology Vol 105, N°1 January 1998.
29. SEACE Consultas proveedores con Buena pro del producto Latanoprost. Accesado el 17 de abril del 2007. <http://www.seace.gob.pe/>
30. Schuman Joel S. Antiglaucoma Medications: A review of safety and tolerability issues related to their use. Clinical Therapeutics Vol 22. N°2, 2000.

Lima, 26 de Abril del 2007

SVL/GCC/gcc