

# Latanoflex T®

LATANOPROST 50 µg/ml  
TIMOLOL 5,0 mg/ml



## SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Industria Argentina - Venta bajo receta

### Composición: Cada ml de LATANOFLEX T® contiene:

Latanoprost 50 µg y Timolol (como maleato) 5 mg.  
Excip.: Cloruro de Sodio 4,1 mg, Cloruro de Benzalcolona 50 % 0,4 mg, Fosfato Monosódico Monohidratado 6,39 mg, Fosfato Disódico Anhidro 2,89 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1ml.

Cada gota de LATANOFLEX T® contiene aproximadamente 1,5 µg de Latanoprost y 150,0 µg de Timolol.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Agente hipotensor ocular. Antiglaucomatoso.

**INDICACIONES:** Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Código ATC.: S01E D51

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

#### Farmacodinamia.

#### Mecanismo de acción:

**LATANOFLEX T®** contiene dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Ambos componentes reducen la alta presión intraocular (PIO) por medio de diferentes mecanismos de acción y el efecto combinado permite lograr una reducción de la PIO superior a la que se logra con los compuestos en forma individual. Latanoprost, un análogo de la prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , es un agonista selectivo de los receptores del prostanoide FP que reduce la PIO aumentando el flujo de humor acuoso. El principal mecanismo de acción es el aumento de flujo uveoescleral. Además, se ha informado un cierto aumento de la facilidad de flujo (reducción de la resistencia al flujo trabecular) en seres humanos. Latanoprost no posee un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso, la barrera hematoacuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en monos que habían sido sometidos a extracción de la lente extracapsular no afectó los vasos sanguíneos de la retina según pudo demostrarse por medio de la angiografía por fluoresceína. Latanoprost no indujo la filtración de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudoftálicos durante el tratamiento a corto plazo. Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos (no selectivos) beta-1 y beta-2 que carece de una significativa actividad simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o estabilizadora de la membrana. Timolol reduce la PIO reduciendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero es probable que se deba a la inhibición del índice aumentado de síntesis de AMP cíclico que provoca la estimulación beta-adrenérgica exógena. No se ha observado que timolol afecte de manera significativa la permeabilidad de la barrera hematoacuosa a las proteínas plasmáticas. En conejos, el tratamiento crónico con timolol no tuvo efecto alguno sobre el flujo de sangre ocular regional.

#### Farmacocinética

**Latanoprost:** es una prodroga del éster isopropílico que, por sí, es inactiva pero que después de la hidrólisis en el ácido de latanoprost por parte de las esterasas de la córnea, se torna biológicamente activa. La prodroga se absorbe bien a través de la córnea y toda la droga que ingresa al humor acuoso se hidroliza durante el paso a través de la córnea. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso, aproximadamente 30 ng/ml, se logra al cabo de 2 horas de la administración tópica de latanoprost. Después de la administración tópica en monos, latanoprost se distribuye principalmente en el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados. El ácido de latanoprost tiene un clearance plasmático de 0,40 l/h. kg y un pequeño volumen de distribución de 0,16 l/kg, lo que da como resultado una rápida vida media plasmática de 17 minutos. Después de la administración ocular en forma tópica, la biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost es del 45%. El ácido de latanoprost se une a las proteínas plasmáticas en un 87%. El ácido de latanoprost prácticamente no se metaboliza en el ojo. La principal vía de metabolismo se produce a nivel hepático. Los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, tienen una mínima o nula actividad biológica en animales y se excretan principalmente en la orina.

**Timolol:** la concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza 1 hora después de la administración tópica de las gotas oftálmicas. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente y la concentración plasmática máxima de 1 ng/ml se alcanza dentro de los 10-20 minutos posteriores a la administración tópica de una gota oftálmica en cada ojo una vez al día (300 µg/día). La vida media plasmática de timolol es de 6 horas. Timolol se metaboliza principalmente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con parte de timolol sin modificar.

**Datos de seguridad preclínica:** Se ha establecido con claridad el perfil de seguridad

ocular y sistémica de los componentes individuales. En los estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad realizados con cada uno de los componentes no se observaron peligros especiales para el hombre.

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

**Posología recomendada en pacientes adultos (incluso pacientes geriátricos):** El tratamiento recomendado consiste en aplicar una gota oftálmica en el ojo afectado una vez al día. En caso de olvidar aplicarse una dosis, el tratamiento deberá continuar con la siguiente dosis prevista en el régimen.

**Administración:** En caso de que el paciente se estuviera tratando con más de una droga oftálmica tópica, las drogas deberán aplicarse con un intervalo mínimo de 5 minutos entre cada una.

**INSTRUCCIONES DE USO:** Desenrosque la tapa del frasco. Usando el dedo índice, tire suavemente del párpado inferior del ojo afectado. Coloque la punta del frasco gotero cerca del ojo y oprima suavemente de tal manera que una gota caiga dentro del ojo. Coloque nuevamente la tapa del frasco.

**CONTRAINDICACIONES:** Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Efectos sistémicos

**Reacciones cardiovasculares/respiratorias:** Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, puede absorberse en forma sistémica. Debido a que timolol es un componente beta-adrenérgico se pueden observar los mismos tipos de reacciones adversas que se observan con los betabloqueantes sistémicos, incluidos agravamiento de la angina de Prinzmetal, agravamiento de los trastornos circulatorios periféricos y centrales severos, bradicardia e hipotensión. Reacciones respiratorias y cardíacas, incluida la muerte por espasmo bronquial en pacientes asmáticos, raramente se han informado casos de muerte asociada a insuficiencia cardíaca después de la administración de timolol. La insuficiencia cardíaca debe estar adecuadamente controlada antes de comenzar el tratamiento.

**Reacciones anafilácticas:** Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacciones anafilácticas severas a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición reiterada a dichos alérgenos, ya sea en forma accidental o con fines diagnósticos o terapéuticos. Tales pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se emplean para tratar las reacciones anafilácticas.

**Tratamientos concomitantes:** Timolol puede interactuar con otras drogas. (Ver Interacciones medicamentosas). La administración de **LATANOFLEX T®** a pacientes que ya estén en tratamiento con betabloqueantes orales puede exacerbar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta-adrenérgico sistémico. No se recomienda el uso de dos betabloqueantes locales o de dos prostaglandinas locales.

**Otros efectos del bloqueo beta-adrenérgico:** Los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes que padecen hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente en aquellos con diabetes lábil) que estén en tratamiento con insulina o agentes hipoglucemiantes orales. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda. El tratamiento con betabloqueantes puede enmascarar ciertos síntomas de hipertiroidismo y la supresión abrupta del tratamiento puede precipitar el empeoramiento de los síntomas. El tratamiento con betabloqueantes puede agravar los síntomas de miastenia grave.

**Efectos oculares:** Latanoprost puede alterar gradualmente el color del ojo ya que aumenta la cantidad de pigmento marrón en el iris. Este efecto se ha observado principalmente en pacientes con iris de color mixto, es decir verde-marrón, amarillo-marrón o azul/gris-marrón y se debe al aumento del contenido de melanina de los melancitos estromales del iris. Típicamente, la pigmentación marrón que rodea la pupila se extiende en forma concéntrica hacia la periferia en los ojos afectados, pero el iris se puede tornar más amarronado, ya sea en forma total o parcial. En los pacientes con ojos de color azul, gris, verde o marrón homogéneo, estas alteraciones sólo se notaron en forma aislada. La alteración de la coloración del iris se produce lentamente y puede pasar inadvertida durante varios meses o años y no está asociada a síntomas o alteraciones patológicas. No se observó un posterior aumento del pigmento marrón del iris después de la interrupción del tratamiento, pero el cambio de color puede ser permanente. Hasta tanto no se disponga de datos a largo plazo se recomienda que los pacientes con iris de color mixto sólo sean tratados si no toleran o si no responden de manera adecuada a otros medicamentos para reducir la presión intraocular. El tratamiento no afecta los nevus ni las pecas del iris. No se ha observado acumulación de pigmento en el trabeculado u otras zonas de la cámara anterior, pero los pacientes deben ser sometidos a exámenes regulares y, en función de la situación clínica, deberá suspenderse el tratamiento en caso de observarse un aumento de la pigmentación del iris. Antes de comenzar el tratamiento deberá informarse a los pacientes acerca de la posibilidad de que se produzcan alteraciones en la coloración del ojo. El tratamiento unilateral puede provocar heterocromía



permanente. Es limitada o nula la experiencia con latanoprost en glaucoma congénito o de ángulo cerrado inflamatorio, neovascular y crónico, en glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario. Latanoprost tiene un efecto mínimo o nulo sobre la pupila pero no se cuenta con experiencia en casos de ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado. Por lo tanto, se recomienda utilizar **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** con precaución en tales situaciones hasta tanto se cuente con mayor experiencia. Durante el tratamiento con latanoprost se han informado casos de edema macular, incluido edema macular cistoideo. Estos casos se registraron principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con cápsula lenticular posterior desgastada o en pacientes con factores de riesgo de edema macular. **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Se han informado casos de desprendimiento corioide después de la realización de procedimientos de filtración en pacientes tratados con agentes hipotensores oculares. **Uso de lentes de contacto:** **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** contiene cloruro de benzalconio, el cual puede ser absorbido por las lentes de contacto. Antes de instilar las gotas deberán quitarse las lentes, las cuales podrán volver a colocarse al cabo de 15 minutos.

**Pacientes pediátricos:** No se ha establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** en pacientes pediátricos.

**Interacciones medicamentosas:** No se han realizado estudios específicos de interacción entre **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** y otras drogas. Existe potencialmente la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos capaces de provocar hipotensión y/o bradicardia pronunciada cuando se administran gotas oftálmicas con timolol en forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, drogas que produzcan una depleción de catecolaminas o betabloqueantes, arrítmicos (incluidos amiodarona y quinidina), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, narcóticos e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Ocasionalmente se han informado casos de midriasis cuando se administró Timolol en conjunción con adrenalina. Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes antihipertensivos.

#### **Embarazo y lactancia:**

**EMBARAZO:** No se ha establecido la seguridad del uso de este producto medicinal durante el embarazo. Tiene efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido. Por lo tanto **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** no debe utilizarse durante el embarazo.

**LACTANCIA:** Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. Por lo tanto, **LATANOFLEX T<sup>®</sup>** no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria:** Como sucede con otras preparaciones oftálmicas, la instilación de gotas oculares puede provocar visión borrosa transitoria.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Sobre la base de la evidencia obtenida a partir de fotografías consecutivas, se observó un aumento de la pigmentación del iris en 16-20% de todos los pacientes tratados con esta combinación fija de medicaciones durante un máximo de un año. El aumento de la pigmentación del iris fue más frecuente en los pacientes con iris de color verde-marrón, amarillo-marrón o azulgris-marrón. Raramente se observó esta alteración en los pacientes con iris de color azul, gris, verde o marrón homogéneo. Se observó oscurecimiento, engrosamiento y alargamiento de las pestañas en el 37.4% de los pacientes. Los efectos no deseados más frecuentemente informados en los estudios clínicos fueron: Irritación ocular, con picazón, ardor y prurito (12.4%), hiperemia ocular (7.4%), trastornos de la córnea (3.0%), conjuntivitis (3.0%), blefaritis (2.5%), dolor de ojos (2.3%), cefalea (2.3%) y rash cutáneo (1.3%).

Con alguno de los componentes se han observado otros eventos adversos:

#### **Latanoprost**

Oculares: Sensación de presencia de un cuerpo extraño, erosiones epiteliales punteadas, edema macular, edema macular cistoideo, iritis/uveítis, edema y erosiones de córnea.

Respiratorios: Asma, exacerbación del asma y disnea.

Cutáneos: Oscurecimiento de la piel del párpado.

#### **Timolol**

Sentidos especiales: Signos y síntomas de irritación ocular, queratitis, reducción de la sensibilidad corneal, sequedad de ojos, alteraciones de la visión, incluidos cambios refractivos (en algunos casos debido a la interrupción de la terapia miótica), diplopía, ptosis, desprendimiento coroidal (después de la cirugía de filtración), tinnitus.

Cardiovasculares: Bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, paro cardíaco, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, sensación de frío en manos y pies.

Respiratorios: Espasmo bronquial (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, disnea, tos.

Cuerpo en general: Astenia, fatiga, dolor de pecho.

Piel: Alopecia, rash psoriasisiforme o exacerbación de la psoriasis.

Hipersensibilidad: Síntomas de reacción alérgica, incluidos angioedema, urticaria localizada y rash generalizado.

Sistema nervioso/psiquiátricos: Mareos, depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de la memoria, exacerbación de los signos y síntomas de manía grave, parestesia.

Digestivos: Náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad bucal.

Urogenitales: Pérdida de la libido, enfermedad de Peyronie.

Inmunológicos: Lupus eritematoso sistémico.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No se dispone de datos sobre la sobredosificación en seres humanos. Además de irritación ocular e hiperemia conjuntival no se conocen otros efectos oculares o sistémicos de la sobredosis de latanoprost. Los síntomas que produce la sobredosis sistémica de timolol son: bradicardia, hipotensión, espasmo bronquial y paro cardíaco. En caso de observarse tales síntomas el paciente deberá ser tratado en forma sintomática con terapia de soporte. Estudios demostraron que timolol no se dializa rápidamente. En caso de ingesta accidental de latanoprost puede resultar de utilidad tener en cuenta la siguiente información: Latanoprost se metaboliza ampliamente durante el primer pasaje a través del hígado. La infusión intravenosa de 3 µg/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas pero una dosis de 5,5-10 µg/kg provocó náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, acaloramiento y sudoración. Estos eventos fueron de una severidad leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento dentro de las 4 horas posteriores a la finalización de la infusión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hptal. de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6661 2247 // 0800-444-8694.

- Hptal. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 // 0800-333-0160.

#### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a SIDUS S.A., al 0800-888-8240; o contactese a través de nuestra página web: [www.sidus.com.ar](http://www.sidus.com.ar). Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

#### **MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura controlada entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz. Una vez abierto, el envase puede conservarse a temperatura ambiente inferior a 25°C y se lo deberá utilizar dentro del término de 10 semanas.

**PRESENTACIÓN:** Frasco gotero conteniendo 2,5 ml de solución oftálmica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado Nº: 54.311

#### **SIDUS S.A.**

**Adm.:** Dardo Rocha 944, Martínez, Pcia. de Bs. As.

**Lab.:** Ruta 8, Km 60, calle 12 N° 985, Pilar, Pcia. de Bs.As.

**Directora Técnica:** Marina Calligaris, Farmacéutica.

**Contacto:** 0800-888-8240; [www.sidus.com.ar](http://www.sidus.com.ar)

Prospecto autorizado por ANMAT, Disposición Nº: 689/08.

Fecha de última revisión: Febrero 2022.

