

Nº Ref.:MT567908/14

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 16441/14

Santiago, 7 de agosto de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. María Isabel Massú Alamo, Responsable Técnico y D. Sergio Cedano Rivera, Representante Legal de Pharma Investi De Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT567908, de fecha de 30 de junio de 2014, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente para el producto farmacéutico LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA (LATANOPROST/TIMOLOL MALEATO), Registro Sanitario Nº F-17877/09;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 30 de junio de 2014, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente para el registro sanitario Nº F-17877/09 del producto farmacéutico LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA (LATANOPROST/TIMOLOL MALEATO).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2014063050750841, emitido por Tesorería General de la República con fecha 30 de junio de 2014; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al paciente para el producto farmacéutico **LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA (LATANOPROST/TIMOLOL MALEATO)**, registro sanitario Nº F-17877/09, concedido a Pharma Investi De Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE


DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

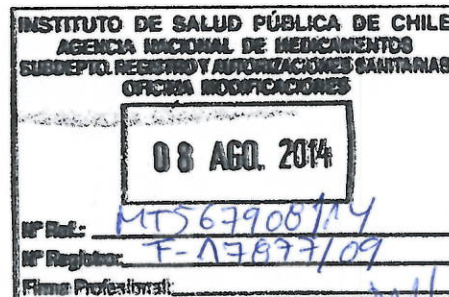
LOUTEN T

LATANOPROST 0,005%

TIMOLOL 0,5%

SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Industria Argentina - VENTA BAJO RECETA MÉDICA



Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Fórmula:

Cada ml de solución contiene:

Latanoprost 50 µg

Timolol (como Maleato) 5 mg

Cloruro de benzalconio 0,2 mg; Cloruro de sodio 3,2 mg; Fosfato monosódico monohidrato 4,6 mg, Fosfato disódico anhidro 4,74 mg; Agua purificada c.s.

Acción terapéutica:

Combinación de uso tópico oftálmico de un análogo de la prostaglandina F_{2α} (latanoprost) y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos (timolol).

Clasificación ATC: S01ED. Antiglaucomatoso.

Indicaciones:

Tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular y/o glaucoma de ángulo abierto cuando esté indicado un tratamiento local con una combinación de un análogo de la prostaglandina F_{2α} y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes con intolerancia o respuesta insuficiente a otros medicamentos.

Características farmacológicas:

LOUTEN® T contiene en su fórmula dos principios activos: Latanoprost y Timolol. Ambos componentes de la fórmula disminuyen la presión intraocular elevada. Latanoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α}, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP que reduce la presión intraocular elevando la salida del humor acuoso, y que su principal mecanismo de acción es el aumento del flujo de salida uveoescleral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

El Timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas y disminuye la presión intraocular elevada al reducir la producción de humor acuoso. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la presión intraocular cuando se la compara con la obtenida con cualquiera de estos componentes administrados por separado. La administración tópica ocular de LOUTEN® T reduce la presión intraocular elevada, independientemente de la presencia o no de glaucoma.

LOUTEN® T reduce la presión intraocular elevada sin los efectos colaterales comunes de los agentes antiglaucomatosos parasimpaticomiméticos, como espasmo de la acomodación o miosis. La reducción de la presión intraocular comienza aproximadamente 1 hora después de la administración de LOUTEN® T y el efecto máximo se alcanza dentro de las 6 a 8 horas. El efecto reductor de la presión intraocular se mantiene adecuadamente al menos, durante las 24 hrs posteriores a la instilación.

Farmacocinética del Latanoprost

Absorción: El Latanoprost es una prodroga de tipo isopropiléster. El Latanoprost es absorbido por la córnea y allí es hidrolizado por esterasas a Latanoprost ácido que es el compuesto biológicamente activo.

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.

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 beta oxidación de ácido graso.

Vida media: La eliminación del Latanoprost ácido del plasma es rápida (vida media = 17 minutos) tanto después de la administración oftálmica como intravenosa.

Tiempo de latencia: Aproximadamente 3 a 4 horas después de la administración.

Tiempo de concentración máxima: La concentración máxima en humor acuoso, aproximadamente 15-30 ng/ml, se alcanza a las 2 horas de la administración tópica de latanoprost.

Tiempo de efecto máximo: Ocho a doce horas después de la administración oftálmica tópica.

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.

Farmacocinética del Timolol

El inicio de la acción del Timolol se observa dentro de la primera hora después de la aplicación, transcurriendo entre 1 y 2 horas para manifestar su efecto máximo. Puede mantenerse una reducción significativa de la presión ocular por períodos de hasta 24 hrs con una única dosis. Al iniciarse el tratamiento puede originarse una disminución de la presión intraocular de hasta más del 40%, pero a largo plazo puede disminuir el efecto del medicamento, y sólo esperarse una reducción de la presión de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

un 20-25%. El timolol produce un efecto hipotensor en el ojo no tratado, que puede ser originado por un efecto local contralateral o a una acción sistémica.

Farmacocinética de LOUTEN® T

No se observa interacción farmacocinética entre Timolol y Latanoprost, aunque se observó un incremento de la concentración de ácido de Latanoprost en humor acuoso de aproximadamente el doble, luego de 1 a 4 horas de la instilación de LOUTEN® T en comparación con la concentración que se registra con la monoterapia.

Posología y Modo de administración:

En adultos y ancianos, la dosis recomendada es una gota de LOUTEN® T en el ojo u ojos afectado(s) una vez por día, durante la mañana.

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.

La instilación de otras gotas oftálmicas requiere un intervalo mínimo de cinco minutos luego de la administración de LOUTEN® T. Los pacientes portadores de lentes de contacto deberán retirarlas antes de la administración de LOUTEN® T y después esperar 15 minutos antes de colocarlas nuevamente.

Si se pierde una dosis en el tratamiento deberá continuarse con la dosis siguiente habitual, sin duplicarla.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula. Asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

Bradicardia sinusal; bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.

Advertencias y Precauciones:

Efectos cardiorrespiratorios - Al igual que con otros productos oftálmicos aplicados tópicamente, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. El componente Timolol es un bloqueante beta-adrenérgico, y por lo tanto pueden ocurrir las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de bloqueantes beta-adrenérgicos. Debido a la presencia de Timolol, debe compensarse apropiadamente la insuficiencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento con LOUTEN® T. En pacientes con antecedentes de cardiopatía severa, deben vigilarse los posibles signos de una insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia del pulso. Se han informado reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada con insuficiencia cardíaca, con posterioridad a la administración de Timolol en solución oftálmica.

LOUTEN® T no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, razón por la cual el producto debe ser utilizado con precaución en estos casos.

Tratamientos concomitantes - Los pacientes que ya estén siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico sistémico y se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

les administre LOUTEN® T deben ser controlados por la probabilidad de efectos aditivos tanto sobre la presión intraocular como sobre los efectos sistémicos conocidos de los bloqueantes beta-adrenérgicos. No se recomienda el uso contemporáneo de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos, ni de dos prostaglandinas de uso local.

Glaucoma de ángulo cerrado - El tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo cerrado requiere otras intervenciones terapéuticas además de agentes hipotensores tópicos. LOUTEN® T no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se ha comunicado desprendimiento de coroides con la administración de agentes supresores de la producción de humor acuoso (p.ej. timolol y acetazolamida).

El Latanoprost es hidrolizado en la córnea. Los pacientes pueden desarrollar lentamente una pigmentación marrón más acentuada del iris. Este cambio puede no ser notable durante meses o años. Típicamente la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia en los ojos afectados, pero todo el iris o parte de él pueden también tornarse amarronados. Hasta que se disponga de mayor información acerca del incremento de la pigmentación marrón, los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo del cuadro clínico, el tratamiento puede ser suspendido si aparece el incremento de la pigmentación. Durante las investigaciones clínicas, el incremento de la pigmentación marrón del iris no continuó progresando después de la suspensión del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente. Ni los nevus, ni las pecas del iris fueron afectados por el tratamiento.

No hay experiencia en el uso de LOUTEN® T en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario.

Información para el paciente:

Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad del cambio del color del iris debido a un aumento del pigmento marrón y la posible diferencia cosmética resultante de ello, cuando sólo un ojo es tratado. Los cambios de pigmentación del iris pueden ser más notables en pacientes con iris verdoso marrón, azul/gris marrón o amarillo marrón.

Los pacientes deben ser instruidos para evitar que el pico del envase entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes pues ello puede causar la contaminación del pico por bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede resultar en daño serio del ojo y la subsecuente pérdida de visión.

Los pacientes también deben ser instruidos para que si desarrollan una afección ocular intercurrente (e.g. trauma o infección) o se someten a cirugía ocular consulten inmediatamente al médico en relación a la continuación del uso del envase multidosis que han estado usando.

Se les debe recomendar a los pacientes que si desarrollan cualquier tipo de reacciones oculares, particularmente conjuntivitis y reacciones palpebrales deben buscar inmediatamente el asesoramiento médico. Los pacientes también deben ser instruidos respecto a que la solución oftálmica LOUTEN® T contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por los lentes de contacto. Los lentes de contacto deben ser removidos del ojo antes de la administración de la solución. Dichos lentes pueden ser reinsertados al cabo de 15 minutos después de la administración de LOUTEN® T. Si se administra más de un fármaco tópico oftálmico, los fármacos deben ser administrados al menos con un intervalo de 5 (cinco) minutos entre uno y otro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Interacciones

Los estudios in vitro demuestran que cuando se mezclan soluciones que contienen timerosal y LOUTEN® T ocurre precipitación. En este caso los medicamentos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 5 (cinco) minutos entre las aplicaciones.

Puede haber efectos aditivos e hipotensión y/o bradicardia marcadas cuando se administra Timolol en solución oftálmica conjuntamente con bloqueantes de los canales de calcio, sustancias que provocan depleción de catecolaminas o bloqueantes beta-adrenérgicos.

Se ha informado betabloqueo sistémico potenciado durante el tratamiento combinado con quinidina y timolol, debido probablemente a que la quinidina inhibe el metabolismo de timolol por medio de la enzima P-450 CYP2D6.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los agentes antidiabéticos.

Embarazo

No se han efectuado estudios específicos con LOUTEN® T en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos realizados con Latanoprost muestran una toxicidad en la reproducción. El riesgo potencial en humanos se desconoce.

Timolol: los estudios epidemiológicos controlados realizados con betabloqueantes de uso sistémico no producen malformaciones, aunque se observan algunos efectos farmacológicos, tal como bradicardia en el feto y neonatos.

Consecuentemente, LOUTEN® T no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido si Latanoprost o sus metabolitos son excretados en la leche humana. El maleato de Timolol sí es detectado en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, deberá considerarse la suspensión del amamantamiento o la interrupción del tratamiento tomando en cuenta la importancia del producto para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de LOUTEN® T no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas:

LOUTEN® T es generalmente bien tolerado. No se registraron reacciones adversas específicas para LOUTEN® T, consecuentemente los eventos adversos se limitan a los reportados para Latanoprost y Timolol individualmente.

En base a la evidencia de secuencias fotográficas, el incremento en la pigmentación del iris se registró en el 16 - 20% de todos los pacientes tratados con una combinación fija de Latano-prost/Timolol durante un periodo de al menos 1 año.

LOUTEN® T puede provocar cambios graduales en las pestañas del ojo tratado, estos cambios incluyen: aumento de la longitud, espesor, pigmentación y/o cantidad de pestañas, los cuales fueron observados en el 37% de los pacientes.

Otras reacciones adversas informadas más frecuentemente en las pruebas clínicas fueron: irritación ocular, incluyendo pinchazos, quemazón y picazón (12%), hiperemia conjuntival (7,4%), desórdenes de la córnea (3%), conjuntivitis (3%), blefaritis (2,5%), dolor ocular (2,3%), dolor de cabeza (2,3%) y rash/reacción cutánea alérgica (1,3%).

Las reacciones adversas adicionales que fueron observadas con alguno de los componentes y pueden ocurrir potencialmente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

con LOUTEN® T son:

Oculares: queratopatía puntata superficial, edema periorbitario, erosiones y edema de la córnea, edema macular (en pacientes afáquicos y pseudofáquicos o en aquellos con factores de riesgo conocidos de edema macular), iritis/uveítis. Signos y síntomas de irritación ocular, incluyendo blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad de la córnea y sequedad ocular; disturbios visuales que incluyen, cambios refractivos, diplopía, ptosis, tinnitus.

Respiratorias: asma, exacerbación de asma y disnea. Broncoespasmo (principalmente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), tos.

Dérmicas: oscurecimiento de la piel palpebral.

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

Hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, rash/reacción alérgica localizada y generalizada.

Sistema nervioso/psiquiátricos: desmayos, depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de la memoria, aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, parestesia.

Digestivos: náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad bucal.

Sobredosificación:

No se dispone de datos relativos a la sobredosificación accidental o voluntaria con LOUTEN® T en humanos. La sobredosificación accidental con Timolol en solución oftálmica provoca efectos sistémicos similares a los observados con bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, cefalea, dificultades respiratorias, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival o episcleral, los efectos oculares del Latanoprost administrado en dosis elevadas son desconocidos.

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.

El tratamiento deberá ser sintomático y de apoyo. Deben controlarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y los valores de pH en sangre. Los estudios han demostrado que el Timolol no es dializable con facilidad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital o Centros de toxicología más cercano.

Presentación:

Envase conteniendo 2,5 ml de solución oftálmica estéril.

Condiciones de conservación:

Mantener en heladera entre 2 y 8°C. Proteger de la luz.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
LOUTEN - T SOLUCIÓN OFTÁLMICA

VÍA OFTÁLMICA

Una vez abierto el envase por primera vez, utilizarlo dentro de las 4 semanas y mantenerlo a temperatura inferior a los 25°C.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Fabricado por:

LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I.

Bermúdez 1004 - C1407BDR Buenos Aires, Argentina

Director Técnico:

Victor D. Colombari, Farmacéutico.

Registro Sanitario N°:

Chile: F-17877/09

Colombia: INVIMA 2004M-0003184

Ecuador: 28575-09-08

Importado y distribuido por Roemmers S.A., Ecuador

Perú: E-16328

R. Dominicana: 2004-0955

Uruguay: 39698

Representante en Uruguay, Roemmers S.A.,

Camino Maldonado 5634 - Montevideo - Uruguay

D.T.: Q.F. Analía Costa La Cruz

Uso ocular

Venta bajo receta profesional

Atención a profesionales y usuarios:

0800-3000 - Lunes a Viernes de 9 a 17 hs.

En caso de intoxicación llamar al C.I.A.T. Telef. N° 1722.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE**