



SAVAL

Latof-T Latanoprost 0,005%Timolol 0,5% Solución Oftálmica 2,5 MI





LATOF-T

Laboratorio: SAVAL

Drogas:

- Latanoprost
- Timolol

Acciones:

- Oftálmicos: Hipotensores Antiglaucomatosos

Acciones:

- Cada 100 ml de solución oftálmica contienen: Latanoprost 0.005 g; Timolol Maleato 0.5 g. Excipientes c.s.
- Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.
- **Farmacología:** Timolol y latanoprost están disponibles en una asociación oftálmica para el tratamiento del glaucoma. Timolol es un beta-bloqueador adrenérgico no selectivo sin propiedades de estabilizador de membrana y sin actividad simpaticomimética intrínseca. Por otra parte latanoprost es un análogo de la prostaglandina F₂ α indicado para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto. Es un agonista del



receptor prostanoide de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$), que se considera reductor de la presión intraocular al aumentar el drenaje del humor acuoso. Puede originar un cambio gradual del color del ojo incrementando la cantidad de pigmento pardo en el iris. Este efecto se produce por el aumento de la melanina en los melanocitos del estroma del iris y es más evidente en los ojos de color mixto. Los diferentes mecanismos de acción de estos agentes proporcionan la justificación de su uso combinado en el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular. Al parecer, timolol reduce la presión intraocular mediante la inhibición de la producción de humor acuoso, junto con un ligero aumento en el drenaje de humor acuoso, sin afectar la capacidad de adaptación o el tamaño de la pupila. Por otra parte, latanoprost produce la reducción de la presión intraocular aumentando el drenaje uveoescleral. Dado que ambos agentes, timolol y latanoprost, administrados por vía oftálmica, poseen eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular estudios comparativos en pacientes con estas patologías, han indicado que latanoprost es al menos tan eficaz como el timolol en el control del glaucoma y de la hipertensión ocular. El uso combinado de estos agentes ha producido efectos aditivo-reductores sobre la presión intraocular. Prostaglandina (PG) $F_{2\alpha}$ y su éster simple (PG $F_{2\alpha}$ - isopropil éster), son capaces de inducir efectos hipotensores oculares después de una aplicación tópica y han sido evaluados en pacientes con hipertensión intraocular y glaucoma. Las prostaglandinas fenilsustituidas fueron desarrolladas como prodrogas con la finalidad de mejorar su tolerancia. Por otra parte, timolol es capaz de reducir la presión intraocular elevada (PIO) tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes normotensos ocularmente. Timolol ha demostrado ser aproximadamente 8 veces más potente que el clorhidrato de propranolol cuando se administra de manera sistémica, así como ha demostrado poseer un gran margen de seguridad cuando se administra por diferentes vías. Timolol disminuye la PIO en voluntarios sanos sin afectar el tamaño, la capacidad de adaptación de la pupila, la agudeza visual y la presión sanguínea. De los β bloqueadores que han sido estudiados, timolol parece ser el que posee mayores efectos hipotensores oculares. **Mecanismo de acción:** Latanoprost disminuye la presión intraocular debido, principalmente, a un aumento del flujo de salida de humor acuoso a nivel uveoescleral. Latanoprost no altera la producción del humor acuoso. Este mecanismo parece aplicarse a otros ésteres PG $F_{2\alpha}$ y es diferente al mecanismo de otros agentes antiglaucomatosos, lo que posibilita el uso efectivo de latanoprost en algunas combinaciones. Timolol es un bloqueador β adrenérgico que compite con las catecolaminas para ocupar los sitios de unión del receptor β simpático. Bloquea receptores β_1 y β_2 , por lo tanto no es cardioselectivo; timolol no posee actividad simpaticomimética intrínseca ni efecto anestésico local o estabilizante de membranas. El mecanismo exacto por el cual los β -bloqueadores, como timolol, reducen la PIO no está claramente establecido. Estudios de fluorofotometría sugieren que la reducción en la producción de humor acuoso es el efecto predominante. Timolol parece causar poco efecto sobre la salida del humor acuoso. **Farmacocinética: Latanoprost: Absorción:** Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el profármaco en forma de éster isopropílico se hidroliza a la forma de ácido para llegar a ser biológicamente activo. Latanoprost es altamente lipofílico y se hidroliza a ácidos libres que difunden desde la córnea hacia el humor acuoso. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración tópica, observándose una respuesta inicial para el tratamiento del glaucoma en 3 a 4 horas. Se ha descrito una reducción significativa en la presión intraocular desde las 6 hasta las 24 horas después de la dosis inicial de latanoprost solución oftálmica en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. La respuesta máxima se manifiesta entre las 8 y 12 horas. Reducciones significativas en la presión intraocular, se han observado 20 a 23 horas después de la administración 1 vez al día de latanoprost solución oftálmica. La razón de la larga duración del efecto de latanoprost no está clara, pero puede estar relacionada con su efecto sobre la salida del flujo uveoescleral. Se ha sugerido que la eficacia comparable de latanoprost 1 vez al día versus 2 veces al día puede estar basada en el desarrollo de algún



grado de tolerancia a nivel de receptor. **Distribución:** El volumen de distribución en humanos es de 0.16 ± 0.02 l/kg. El ácido biológicamente activo de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas, y en el plasma sólo durante la primera hora después de la administración local. Los ácidos libres de latanoprost sirven como sustratos para los sistemas de transporte de prostaglandinas, lo que impide su acumulación en la retina o cerebro. **Metabolismo:** Latanoprost es hidrolizado por las esterasas en la córnea, convirtiéndolo en un ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost alcanza la circulación sistémica y es principalmente metabolizado por el hígado hasta el 1,2-dinor y 1,2,3,4- tetranor metabolitos a través de β -oxidación de ácidos grasos. **Excreción:** La eliminación del ácido de latanoprost a partir de plasma humano es rápida ($t_{1/2} = 17$ min) después de la administración tanto por vía I.V. como por aplicación tópica. El clearance total es de aproximadamente 7 ml/min/kg. Después de la β -oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis administrada se recupera en la orina tras la administración tópica y por vía I.V., respectivamente. **Timolol:** **Absorción:** El grado de absorción sistémica de timolol tras la aplicación oftálmica no ha sido completamente establecido; sin embargo, la absorción puede efectivamente ocurrir, lo que se corrobora debido a los efectos adversos sistémicos descritos después de la administración oftálmica de la droga. Tras la administración tópica de solución de timolol 0.5% 2 veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas se encontraron entre los 0.46 y 0.35 ng/ml. En las personas que reciben timolol 0.5% 1 vez al día, las concentraciones máximas promedio son de 0.28 ng/ml. Tras la aplicación tópica en el ojo de una solución de timolol 0.5% la reducción de la PIO generalmente ocurre dentro de 15-30 minutos, alcanza el efecto máximo en 1 a 5 horas y persiste por alrededor de 24 horas.

- **Dosis:** Según prescripción médica. **Vía:** Ocular. **Forma farmacéutica:** Solución oftálmica. **Dosis usual:** *Dosis adultos:* Administrar 1 gota de solución oftálmica al día en cada ojo afectado, de preferencia durante las primeras horas de la noche. En caso de usarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán aplicarse con un lapso de por lo menos 5 minutos entre ellos.
- Los efectos adversos más comúnmente reportados tras la administración de la asociación oftálmica de latanoprost/timolol fueron: ardor (11% de los pacientes) y hiperemia conjuntival (9%). Mientras que el prurito local, la sensación de ojo seco y el excesivo lagrimeo sólo se observaron ocasionalmente. No hubo cambios significativos en la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino, o en el segmento posterior durante el tratamiento. En un estudio que incluyó pacientes con glaucoma, tratados con la combinación latanoprost/timolol en un régimen de 1 vez al día (latanoprost 0.005%/timolol al 0.5%) no se informaron efectos adversos sistémicos significativos (Diestelhorst & Almegard, 1998b). Se ha informado pigmentación del iris en un 16 - 20% de todos los pacientes tratados con latanoprost. Esta pigmentación es más común en pacientes con color de ojos mixtos azul/pardo, verde/pardo o amarillo/pardo. Además se ha observado oscurecimiento, enrojecimiento y alargamiento de las pestañas en un 37.4% de los pacientes tratados con latanoprost. Se ha informado la sensación de cuerpo extraño y visión borrosa durante la administración, irritación local (que no impide que se siga aplicando), blefaritis, conjuntivitis, trastornos corneales, dolor ocular. Se ha reportado bradicardia. En personas asmáticas puede producir broncoespasmo. **Otras manifestaciones reportadas son:** Cefalea, rash, dolor de espalda, de las articulaciones y musculares, erosiones dérmicas, uveítis. Para latanoprost se ha reportado casos de oscurecimiento de la piel palpebral.
- No administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol o a los derivados de las prostaglandinas o a algún otro beta-bloqueador. No administrar a pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o a cualquier otro ingrediente de la fórmula. No administrar a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no administrar a pacientes con manifiesta insuficiencia cardíaca, bradicardia



sinusal grave, shock cardiogénico, o bloqueo AV de segundo o tercer grado: la administración de timolol podría producir una exacerbación de cualquiera de estas patologías.

- Como ocurre con muchos medicamentos oftálmicos tras la aplicación tópica, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de beta-bloqueadores pueden ocurrir con la administración oftálmica, incluyendo reacciones respiratorias y cardíacas graves e incluso el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma o con insuficiencia cardíaca. Se ha informado de casos en los que latanoprost solución oftálmica estéril ha causado pigmentación de tejidos. Los cambios reportados con mayor frecuencia han sido el incremento en la pigmentación del iris, tejidos periorbitarios (párpados) y pestañas. Se espera que la pigmentación aumente en relación al tiempo de administración de latanoprost. Después de la interrupción del tratamiento con latanoprost, la pigmentación del iris probablemente no revierta, en tanto la pigmentación del tejido periorbitario y los cambios en las pestañas suelen ser reversibles. Los pacientes que reciben tratamiento con latanoprost deben ser informados de la posibilidad del aumento de la pigmentación. Los efectos del aumento de la pigmentación más allá de 5 años no se conocen. Latanoprost puede alterar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado aumentando la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas o pelos. Estos cambios son generalmente reversibles al suspender el tratamiento. Latanoprost se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y no debe utilizarse en pacientes con inflamación intraocular activa. Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular quístico durante el tratamiento con latanoprost. Estos informes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con desgarro en la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes que no tienen una cápsula posterior intacta o que poseen factores de riesgo de edema macular. La combinación de 2 o más prostaglandinas o análogos de prostaglandinas, incluido latanoprost, no es recomendable. Se ha visto que la administración de estos productos más de 1 vez al día podría disminuir la presión intraocular o causar una paradójica elevación de la PIO. Tampoco se recomienda la administración de 2 betabloqueadores locales. Administrar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o con glaucoma neovascular. No hay evidencia en el uso de latanoprost en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto con seudofaquia y en el glaucoma pigmentario. Debido a los potenciales efectos de los medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si surgen signos o síntomas que sugieran una reducción del flujo sanguíneo cerebral tras el inicio de la terapia con timolol, se debe considerar una terapia alternativa. Desprendimiento de la coroides después de procedimientos de filtración, ha sido reportado con la administración de reductores de la producción de humor acuoso (por ejemplo, timolol). Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más proclives a repetir reacciones alérgicas a estos alérgenos, cuando se encuentran en tratamiento con beta-bloqueadores. Se ha informado que los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar la debilidad muscular consistente en ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Timolol rara vez ha reportado aumentar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.
- **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** Latanoprost no fue mutagénico en bacterias, en el linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones cromosómicas in vitro con linfocitos humanos. Latanoprost no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró por sonda oral a dosis de hasta 170 mg/kg/día (aproximadamente 2.800 veces la dosis recomendada máxima en humanos)



durante un máximo de 20 - 24 meses. No se ha encontrado ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales, tras la administración de latanoprost. **Uso pediátrico:** La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas. **Uso geriátrico:** Los ancianos son más sensibles a los efectos adversos de los medicamentos, por lo que este tipo de pacientes debe ser observado con atención. **Embarazo y lactancia:** *Embarazo:* No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se ha establecido la seguridad del uso de esta asociación durante el embarazo. Se han descrito efectos farmacológicos potencialmente peligrosos respecto del curso del embarazo, tanto para el feto como para el recién nacido, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo. *Lactancia:* Timolol se excreta en la leche materna. Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna. En consecuencia esta asociación no debe administrarse durante la lactancia o bien ésta debe interrumpirse. **Otras recomendaciones:** Las lentes de contacto deben retirarse antes de la administración de este medicamento y pueden volver a colocarse 15 minutos después. Tapar inmediatamente el colirio después de su uso y evitar el contacto directo de la punta del gotario con las estructuras del ojo. Se ha notificado la existencia de casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de múltiples productos oftálmicos. Los gotarios de estos productos habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular. Manténgase alejado del alcance de los niños. Los pacientes también deben ser advertidos de que si desarrollan una condición ocular como conjuntivitis, trauma o infección, o bien van a someterse a una cirugía ocular, inmediatamente deben buscar el consejo de su médico sobre la continuidad del tratamiento. Si se requiere más de un fármaco administrado por vía oftálmica, se recomienda que los medicamentos se administren con al menos con cinco (5) minutos de diferencia, uno del otro.

- La administración concomitante de pilocarpina junto con latanoprost reduce la efectividad terapéutica de este último. Estudios in vitro han demostrado que el uso combinado de latanoprost con gotas para los ojos que contienen timerosal provoca la precipitación de latanoprost en el ojo. Existe la posibilidad de un efecto aditivo en el bloqueo β -adrenérgico sobre la PIO y/o en el efecto sistémico, en pacientes que están recibiendo un bloqueador β -adrenérgico por vía oral y timolol oftálmico de manera concomitante. Cuando timolol se administra concomitantemente con un fármaco que depleta las catecolaminas (por ejemplo, reserpina), el paciente debe ser monitorizado de cerca por posibles efectos aditivos y la posibilidad de que el paciente experimente hipotensión y/o bradicardia marcada; también se puede producir vértigo, síncope y/o hipotensión ortostática. La administración concomitante de bloqueadores β -adrenérgicos y bloqueadores de los canales de calcio o de glucósidos cardíacos puede tener un efecto aditivo sobre la prolongación de la conducción AV. Por ello se debe tener precaución si timolol y algún bloqueador de los canales de calcio se utilizan de forma concomitante en pacientes con trastornos en la conducción AV, insuficiencia ventricular izquierda y/o hipotensión. Verapamilo debe administrarse con precaución en pacientes tratados con timolol por vía oftálmica. Cuando se requiere terapia con bloqueadores de los canales de calcio se recomienda un agente con efectos mínimos en el nodo sinoauricular y la conducción cardíaca (por ejemplo, nifedipino). Se ha reportado bradicardia sinusal cuando quinidina y timolol se utilizan de forma concomitante, ya sea administrado por vía oral u oftálmica. Esta interacción ha sido atribuida a la inhibición del metabolismo de timolol (a través del citocromo P-450 isoenzima 2D6) por quinidina.
- A nivel local, la sobredosis puede producir irritación, hiperemia y rash. Además existen notificaciones de casos de sobredosis inadvertidas con timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con la sobredosificación por vía sistémica: mareos, cefalea, dolor muscular, dificultad respiratoria, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. **Tratamiento:** Se debe acudir inmediatamente a un centro



asistencial para controlar la sintomatología presente y aplicar las medidas de soporte adecuadas.

- Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, la luz, la humedad, almacenar a la temperatura indicada en el rótulo. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- No repita el tratamiento sin indicación médica. No recomiende este medicamento a otra persona.
- Envase conteniendo frasco gotario sellado con 2.5 ml con dispensador de gota controlada.