

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Latanoprost + Timolol Generis 0,05 mg/ml + 5 mg/ml colírio

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 50 microgramas de latanoprost e 6,8 mg de maleato de timolol, equivalente a 5 mg de timolol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém 0,2 mg de cloreto de benzalcónio e 6,3 mg de fosfato.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução (colírio).

A solução é um líquido transparente e incolor.

pH 5.5–6.5; osmolalidade 270 – 330 mOsmol/kg

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Redução da pressão intraocular (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular que apresentam resposta insuficiente a bloqueadores beta tópicos ou análogos das prostaglandinas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia para adultos (incluindo idosos):

Recomenda-se a administração de uma gota no(s) olho(s) afetado(s), uma vez por dia.

No caso de haver esquecimento de uma dose, o tratamento deve continuar com a dose seguinte como planeado. A dose administrada não deve exceder uma gota no(s) olho(s) afetado(s) por dia.

Modo de administração:

As lentes de contacto devem ser removidas antes da instilação do colírio e poderão ser de novo colocadas após 15 minutos (ver secção 4.4).

Se for utilizado mais do que um medicamento oftálmico por via tópica, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, cinco minutos entre eles.

A absorção sistémica é reduzida quando se efetua a oclusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras por 2 minutos. Estas ações podem resultar numa diminuição dos efeitos indesejáveis sistémicos e num aumento da atividade local.

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

#### 4.3 Contraindicações

Latanoprost + Timolol Generis está contraindicado em doentes com:

- Doença reativa das vias respiratórias, incluindo asma brônquica ou antecedentes de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome do nóculo sinusal, bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau não controlado com pacemaker, insuficiência cardíaca instalada, choque cardiogénico.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Efeitos sistémicos

Tal como outros fármacos oftálmicos aplicados por via tópica, o Latanoprost + Timolol Generis é absorvido sistemicamente. Devido ao timolol, componente beta adrenérgico, podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras observadas com bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos. A incidência de reações adversas medicamentosas sistémicas após a administração oftálmica tópica é mais baixa do que para a administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

##### Cardiopatias

Em doentes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doença cardíaca coronária, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapêutica com bloqueadores beta deve ser criteriosamente avaliada e deve considerar-se a terapêutica com outras substâncias ativas. Os doentes com doenças cardiovasculares devem ser vigiados quanto a sinais de deterioração destas doenças e reações adversas.

Devido ao seu efeito negativo no tempo de condução, os bloqueadores beta devem apenas ser administrados com precaução a doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Foram notificados casos de reações cardíacas e, raramente, morte em associação com insuficiências cardíacas após a administração de timolol.

##### Vasculopatias

Os doentes com perturbações/doenças circulatórias periféricas graves (ou seja, formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

##### Doenças respiratórias

Foram notificadas reações respiratórias, incluindo morte por broncospasmo, em doentes com asma após a administração de alguns bloqueadores beta.

Latanoprost + Timolol Generis deve ser utilizado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ligeira/moderada e apenas se o potencial benefício do tratamento for superior ao potencial risco.

#### Hipoglicemia/diabetes

Os bloqueadores beta devem ser administrados com precaução em doentes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou em doentes com diabetes lábil, uma vez que os bloqueadores beta podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Os bloqueadores beta podem igualmente mascarar os sinais de hipertiroidismo.

#### Doenças da córnea

Os bloqueadores beta oftálmicos podem provocar secura dos olhos. Os doentes com doenças da córnea devem ser tratados com precaução.

#### Outros agentes bloqueadores beta

O efeito na pressão intraocular ou os efeitos conhecidos do bloqueio beta sistémico podem ser potenciados quando latanoprost + timolol é administrado em doentes que já estão a receber um agente bloqueador beta sistémico. A resposta destes doentes deve ser cuidadosamente observada. Não se recomenda a utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos (ver secção 4.5).

#### Reações anafiláticas

Durante a administração de bloqueadores beta, os doentes com história de atopia ou história de reações anafiláticas graves a vários alérgenos podem ser mais reativos à exposição repetida a tais alérgenos e não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento das reações anafiláticas.

#### Tratamento concomitante

O timolol pode interagir com outros fármacos (ver secção 4.5).

#### Outros análogos das prostaglandinas

Não se recomenda a utilização concomitante de duas ou mais prostaglandinas, análogos das prostaglandinas ou derivados das prostaglandinas (ver secção 4.5).

#### Descolamento da coroide

Foi notificado descolamento da coroide com administração de terapêutica de supressão aquosa (p. ex., timolol, acetazolamida) após os procedimentos de filtração.

#### Anestesia cirúrgica

As preparações oftálmicas de bloqueadores  $\beta$  podem bloquear os efeitos sistémicos dos agonistas  $\beta$ , como a adrenalina. O anestesiólogo deve ser informado quando o doente estiver a receber tratamento com timolol.

#### Efeitos oculares

O latanoprost pode alterar gradualmente a cor do olho por aumento da quantidade de pigmento castanho na íris. À semelhança da experiência com o colírio contendo latanoprost, foi observado aumento da pigmentação da íris em 16 – 20% da totalidade de doentes tratados até um ano com Latanoprost + Timolol Generis (com base em fotografias). Esta alteração observa-se predominantemente nos doentes com íris de cor mista, i.e. verde-castanho, amarelo-castanho ou azul/cinzentos.

castanho, sendo devida a um aumento no teor de melanina nos melanócitos do estroma da íris. Tipicamente, a pigmentação castanha em torno da pupila espalha-se concentricamente em direção à periferia do olho afetado, embora a totalidade ou partes da íris possam ficar mais castanhas. Nos doentes com olhos homogeneamente azuis, cinzentos, verdes ou castanhos, a alteração só raramente foi observada, durante dois anos de tratamento em ensaios clínicos com latanoprost.

A alteração na cor da íris ocorre lentamente, podendo não ser perceptível durante vários meses ou anos e não foi associada a quaisquer sintomas ou alterações patológicas.

Após a interrupção do tratamento não se observou aumento da pigmentação castanha da íris, embora a alteração da coloração resultante possa ser permanente.

Os nevos e as sardas da íris não foram afetados pelo tratamento.

Não foi observada acumulação da pigmentação na rede trabecular ou noutro local da câmara anterior, contudo os doentes devem ser examinados regularmente e, dependendo da situação clínica, o tratamento pode ter de ser interrompido se ocorrer acumulação de pigmentação na íris.

Antes do tratamento ser instituído, os doentes devem ser informados da possibilidade de alteração da cor do olho. O tratamento unilateral pode resultar em heterocromia permanente.

#### Alterações das pestanas e pálpebras

Foi notificado escurecimento da pele da pálpebra, que pode ser reversível, em associação com a utilização de latanoprost.

O latanoprost pode alterar, gradualmente, as pestanas e os pelos das pálpebras do olho em tratamento; estas alterações incluem o aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de pestanas ou pelos e crescimento desordenado das pestanas. As alterações das pestanas são reversíveis após descontinuação do tratamento.

#### Glaucoma

Não existe experiência documentada com latanoprost nas situações de glaucoma inflamatório, neovascular, de ângulo fechado crónico ou congénito, no glaucoma de ângulo aberto em doentes pseudofáquicos e no glaucoma pigmentar.

O latanoprost não tem efeitos, ou apresenta um efeito reduzido, sobre a pupila, não havendo experiência documentada em termos de ataques agudos de glaucoma de ângulo fechado. Por conseguinte, recomenda-se precaução na utilização de Latanoprost + Timolol Generis nestas situações, até obtenção de maior experiência.

#### Queratite herpética

O latanoprost deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de queratite herpética e deve ser evitado nos casos de queratite ativa por herpes simplex e em doentes com antecedentes de queratite herpética recorrente, especificamente associada a análogos das prostaglandinas.

#### Edema macular

Durante o tratamento com latanoprost foram relatados casos de edema macular, incluindo edema macular cistoide. Estes casos ocorreram principalmente em doentes afáquicos, doentes pseudofáquicos com a cápsula do cristalino posterior lesada ou em doentes com fatores de risco conhecidos para edema macular. Nestes doentes, o Latanoprost + Timolol Generis deve ser utilizado com precaução.

Latanoprost + Timolol Generis contém fosfatos e cloreto de benzalcónio

Este medicamento contém 6,3 miligramas de fosfato e 0,2 miligramas de cloreto de benzalcónio por cada mililitro.

Em doentes com lesão grave na camada transparente na parte da frente do olho (córnea), os fosfatos podem causar, em casos muito raros, zonas nubladas na córnea, devido à acumulação de cálcio durante o tratamento.

Foi notificado que o cloreto de benzalcónio causa irritação dos olhos, sintomas de secura dos olhos e pode afetar o filme lacrimal e a superfície da córnea. Deve ser utilizado com precaução nos doentes com olhos secos e nos doentes com alterações na córnea. Os doentes devem ser monitorizados no caso de utilização prolongada.

Utilização de lentes de contacto

O cloreto de benzalcónio pode ser absorvido pelas lentes de contacto moles e pode alterar a cor das lentes de contacto. Os doentes devem remover as lentes de contacto antes da utilização de Latanoprost + Timolol Generis e voltar a colocá-las 15 minutos depois.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos com Latanoprost + Timolol Generis.

Têm existido notificações de elevações paradoxais da pressão intraocular após a administração oftálmica concomitante de dois análogos das prostaglandinas. Como tal, não está recomendada a utilização de duas ou mais prostaglandinas, análogos das prostaglandinas ou derivados das prostaglandinas.

O efeito na pressão intraocular ou os efeitos conhecidos do bloqueio beta sistémico podem ser potenciados quando o latanoprost + timolol é administrado a doentes que já estão a receber um bloqueador beta-adrenérgico oral e a utilização de dois ou mais agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não está recomendada.

Tem sido ocasionalmente notificada midríase resultante da utilização concomitante de bloqueadores beta oftálmicos e adrenalina (epinefrina).

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando são administradas soluções oftálmicas contendo bloqueadores beta concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos, guanetidina.

As reações de hipertensão devido à interrupção repentina de clonidina podem ser potenciadas quando se administram bloqueadores beta.

Os bloqueadores beta podem aumentar o efeito hipoglicemiante dos fármacos antidiabéticos. Os bloqueadores beta podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia (ver secção 4.4).

Foi notificado bloqueio beta sistémico potenciado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento combinado com inibidores do CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Fertilidade

Nos estudos realizados em animais, nem o latanoprost nem o timolol revelaram ter qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina.

##### Gravidez

###### Latanoprost:

Não existem dados adequados sobre a utilização de latanoprost na mulher grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

###### Timolol:

Não existem dados adequados em relação à utilização de timolol em mulheres grávidas. O timolol não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se for estritamente necessário. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

Os estudos epidemiológicos não revelaram efeitos relacionados com malformações, mas evidenciaram um risco de atraso do crescimento intrauterino quando os bloqueadores beta são administrados por via oral. Adicionalmente, observaram-se sinais e sintomas de bloqueio beta (p. ex., bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicemia) em recém-nascidos quando se administraram bloqueadores beta até ao parto. Se Latanoprost + Timolol Generis for administrado até à altura do parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente vigiado durante os primeiros dias de vida.

Consequentemente, Latanoprost + Timolol Generis não deve ser utilizado durante a gravidez (ver secção 5.3).

##### Amamentação

Os bloqueadores beta são excretados no leite materno. No entanto, com a dose terapêutica de timolol presente no colírio, não é provável que esteja presente no leite materno timolol em quantidade suficiente para provocar sintomas clínicos de bloqueio beta no lactente. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

O latanoprost e os seus metabolitos podem passar para o leite materno. Assim, Latanoprost + Timolol Generis não deve ser utilizado na mulher a amamentar.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A aplicação do colírio pode causar visão turva transitória. Enquanto este efeito se verificar, os doentes não deverão conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Para o latanoprost, a maioria das reações adversas está relacionada com o sistema ocular. Nos dados resultantes da fase de extensão dos ensaios piloto de Latanoprost + Timolol Generis, 16 – 20% dos doentes desenvolveram aumento da pigmentação da íris, o que poderá ser permanente. Num estudo de segurança de latanoprost, aberto, com a duração de 5 anos, 33% dos doentes desenvolveram pigmentação da íris (ver secção 4.4). Outras reações adversas oculares são geralmente transitórias e ocorrem durante a administração da dose. Para o timolol, as reações adversas mais graves são de natureza sistémica, incluindo bradicardia, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, broncospasmo e reações alérgicas.

Tal como outros fármacos de aplicação tópica oftálmica, o timolol é absorvido para a circulação sistémica. Isto pode causar a ocorrência de efeitos indesejáveis semelhantes aos observados com agentes bloqueadores beta sistémicos. A incidência de reações adversas medicamentosas sistémicas após a administração oftalmológica tópica é inferior à da administração sistémica. As reações adversas listadas incluem reações observadas com a classe de bloqueadores beta oftálmicos.

São listadas abaixo as reações adversas relacionada com o tratamento observadas em ensaios clínicos com latanoprost e timolol.

As reações adversas medicamentosas estão classificadas por frequência, de acordo com o seguinte:

muito frequentes	( $\geq 1/10$ )
frequentes	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
pouco frequentes	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ),
raros	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
muito raros	(< 1/10.000).
desconhecido	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: cefaleias.

Afeções oculares:

Muito frequentes: aumento da pigmentação da íris.

Frequentes: irritação ocular (incluindo sensação de picadas, ardor, comichão e sensação de corpo estranho), dor ocular.

Pouco frequentes: hiperemia ocular, conjuntivite, visão turva, aumento do lacrimejar, blefarite, afeções da córnea.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Pouco frequentes: erupção cutânea, prurido.

Foram notificados acontecimentos adversos adicionais específicos da utilização dos componentes individuais do medicamento, seja nos estudos clínicos, nas notificações espontâneas ou na literatura disponível.

Para o latanoprost, são os seguintes:

Infeções e infestações:

Queratite herpética

Doenças do sistema nervoso:

Tonturas.

Afeções oculares:

Alterações das pestanas e dos pelos das pálpebras (aumento do comprimento, espessura, pigmentação e do número de pestanas), erosões epiteliais punctiformes, edema periorbital, irite/uveíte, edema macular, incluindo edema macular cistoide (em doentes afáquicos, pseudofáquicos com a cápsula do cristalino posterior lesada ou em doentes com fatores de risco conhecidos para edema macular), secura ocular, queratite, edema e erosões da córnea, desordenamento das pestanas que, por vezes, resulta em irritação ocular, quisto na íris, fotofobia, alterações periorbitais e palpebrais resultando no aprofundamento dos sulcos das pálpebras; edema da pálpebra; reação cutânea localizada nas pálpebras; pseudopenfigoide da conjuntiva ocular (pode estar potencialmente relacionado com o conservante cloreto de benzalcónio); escurecimento da pele das pálpebras.

Cardiopatias:

Angina; angina instável, palpitações.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Asma, agravamento da asma, dispneia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Escurecimento da pele das pálpebras.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Dor articular, dor muscular.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Dor no peito.

Para o timolol, são os seguintes:

Doenças do sistema imunitário:

Reações alérgicas sistémicas, incluindo angioedema, urticária, erupção cutânea localizada e generalizada, prurido, reação anafilática.

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Hipoglicemia.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Depressão, perda de memória, insónia, pesadelos, alucinações.

Doenças do sistema nervoso:

Tonturas, parestesia, cefaleias, isquemia cerebral, acidente cerebrovascular, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, síncope.

#### Afeções oculares

Sinais e sintomas de irritação ocular (por exemplo, ardor, sensação de picadas, comichão, lacrimejar, vermelhidão), blefarite, queratite, diminuição da sensibilidade da córnea, secura ocular, perturbações visuais incluindo alterações refratárias (em alguns casos, devido a interrupção do tratamento miótico), erosão da córnea, diplopia, ptose, visão turva e descolamento da coroideia após cirurgia de filtração (ver secção 4.4).

#### Afeções do ouvido e do labirinto:

Acufenos.

#### Cardiopatias:

Palpitações, arritmia, bradicardia, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, bloqueio auriculoventricular, insuficiência cardíaca congestiva, dor no peito, edema.

#### Vasculopatias:

Hipotensão, fenómeno de Raynaud, mãos e pés frios.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Broncospasmo (predominantemente em doentes com doença broncospásmica preexistente), dispneia, tosse.

#### Doenças gastrointestinais:

Disgeusia, náuseas, diarreia, dispepsia, xerostomia, dor abdominal, vómitos.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Alopecia, erupção psoriasiforme ou exacerbação da psoríase, erupção cutânea.

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Mialgia.

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Disfunção sexual, diminuição da libido.

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Astenia/fadiga.

Foram notificados, muito raramente, casos de calcificação da córnea associados à utilização de colírios contendo fosfatos em alguns doentes com córneas significativamente lesadas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis de sobredosagem para Latanoprost + Timolol Generis em seres humanos.

Os sintomas de sobredosagem com o timolol sistémico são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e paragem cardíaca. Se estes sintomas ocorrem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Estudos demonstraram que o timolol não é rapidamente dialisável.

Com exceção da irritação ocular e da hiperémia conjuntival, não são conhecidos outros efeitos indesejáveis oculares ou sistémicos devido a sobredosagem com o latanoprost.

Se o latanoprost for ingerido acidentalmente por via oral, a informação seguinte pode ser útil:

Tratamento: lavagem gástrica, se necessário. Tratamento sintomático.

O latanoprost é extensivamente metabolizado na primeira passagem pelo fígado. A perfusão intravenosa de 3 microgramas/kg em voluntários saudáveis não originou quaisquer sintomas, embora uma dose de 5,5 – 10 microgramas/kg originou náuseas, dores abdominais, tonturas, fadiga, afrontamentos e sudorese. Estes eventos foram de gravidade ligeira a moderada e resolveram-se sem tratamento nas quatro horas após ter terminado a perfusão.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.4.5 Medicamentos usados em afeções oculares.  
Medicamentos usados no tratamento do glaucoma. Outros.

Código ATC: S01E D51

#### Mecanismo de ação

Latanoprost + Timolol Generis 0,05 mg/ml + 5 mg/ml colírio é constituído por dois componentes: o latanoprost e o maleato de timolol. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular elevada por diferentes mecanismos de ação, sendo que a combinação dos efeitos origina redução adicional da pressão intraocular, comparativamente à administração dos componentes isoladamente.

O latanoprost, um análogo da prostaglandina F<sub>2</sub>alfa, é um agonista seletivo dos recetores prostanoídes FP, que reduz a pressão intraocular por aumento da drenagem do humor aquoso. O principal mecanismo de ação é o aumento da drenagem uveoscleral. Adicionalmente, no ser humano, observou-se algum aumento na facilidade de drenagem (diminuição da resistência à drenagem trabecular). O latanoprost não apresenta efeito significativo sobre a produção de humor aquoso,

barreira sangue/humor aquoso ou circulação sanguínea intraocular. O tratamento crónico com latanoprost nos olhos do macaco submetidos a extração extracapsular do cristalino, não afetou os vasos sanguíneos da retina, como avaliado por angiografia fluoresceínica. O latanoprost não induziu a dispersão da fluoresceína no segmento posterior do olho humano pseudofáquico, durante o tratamento de curta duração.

O timolol é um agente bloqueador dos recetores adrenérgicos beta1 e beta2 (não seletivo), que não apresenta efeito simpaticomimético intrínseco significativo, efeito depressor direto do miocárdio ou atividade estabilizante da membrana. O timolol reduz a pressão intraocular por diminuição da formação de humor aquoso no epitélio ciliar.

Não está claramente estabelecido o mecanismo de ação preciso, contudo é provável que seja por inibição do aumento da síntese de AMP cíclico, causada por estimulação adrenérgica beta endógena. O timolol não demonstrou ter efeito significativo sobre a permeabilidade da barreira sangue/humor aquoso nas proteínas plasmáticas. No coelho, após tratamento crónico, o timolol não teve efeito sobre o fluxo sanguíneo ocular local.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### Efeitos clínicos

Em ensaios clínicos de determinação de dose, o Latanoprost + Timolol Generis originou uma redução significativamente maior da pressão intraocular diurna média, comparativamente ao latanoprost e timolol administrados uma vez por dia, em monoterapia. Em dois ensaios clínicos de dupla ocultação, bem controlados, com a duração de 6 meses, realizados em doentes com uma pressão intraocular de pelo menos 25 mmHg ou superior, foi comparado o efeito de redução da pressão intraocular do latanoprost + timolol com o tratamento em monoterapia de latanoprost e timolol. Após um decurso de 2 – 4 semanas com timolol (redução média da pressão intraocular inicial de 5 mmHg), foi observada uma redução adicional na pressão intraocular média de 3,1, 2,0 e 0,6 mmHg após 6 meses de tratamento com latanoprost e timolol (2 vezes por dia), respetivamente. O efeito de redução da pressão intraocular do Latanoprost + Timolol Generis foi mantido durante a fase aberta de 6 meses da extensão daqueles ensaios.

Dados existentes sugerem que a administração à noite possa ser mais efetiva na redução da PIO do que a administração de manhã. No entanto, ao considerar-se a recomendação da administração de manhã ou à noite, deve ser tido em consideração o estilo de vida do doente e a sua provável adesão ao tratamento.

No caso de eficácia insuficiente da combinação fixa, devem ser tidos em consideração os resultados dos estudos, que indicam que a utilização separada de timolol, duas vezes por dia, e latanoprost, uma vez por dia, pode ainda ser eficiente.

O início da ação de Latanoprost + Timolol Generis ocorre durante a primeira hora e o efeito máximo ocorre entre 6 a 8 horas. O efeito de redução da pressão intraocular adequado foi demonstrado estar presente até 24 horas pós administração, após tratamentos múltiplos.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

## Latanoprost

O latanoprost é um pró-fármaco de éster isopropílico, por si só inativo, tornando-se biologicamente ativo, após hidrólise pelas estereases na córnea, em ácido de latanoprost. O pró-fármaco é bem absorvido através da córnea, e todo o fármaco que entra no humor aquoso é hidrolisado durante a passagem através da córnea. Estudos realizados no ser humano indicam que a concentração máxima no humor aquoso, aproximadamente 15 – 30 ng/ml, é atingida cerca de duas horas após a administração tópica de latanoprost isoladamente. Após a aplicação tópica em macacos, o latanoprost é distribuído inicialmente no segmento anterior, na conjuntiva e nas pálpebras.

A depuração plasmática do ácido de latanoprost é de 0,40 l/h/kg e o baixo volume de distribuição de 0,16 l/kg originam um tempo de semivida plasmático rápido, de 17 minutos. A biodisponibilidade sistêmica do ácido de latanoprost é de 45%, após a administração tópica ocular. 87% do ácido de latanoprost liga-se às proteínas plasmáticas.

Não há praticamente metabolismo do ácido de latanoprost no olho. O metabolismo principal ocorre a nível hepático. Os principais metabolitos, o 1,2dinor e o 1,2,3,4-tetranor apresentam nenhuma ou mínima atividade biológica nos estudos realizados em animais, sendo excretados principalmente na urina.

## Timolol

A concentração máxima do timolol no humor aquoso é atingida em cerca de 1 hora após a administração tópica do colírio. Parte da dose é absorvida sistemicamente, sendo a concentração plasmática máxima de 1 ng/ml atingida em 10 – 20 minutos, após administração tópica de uma gota em cada olho, uma vez por dia (300 microgramas por dia). A semivida plasmática do timolol é de cerca de 6 horas. O timolol é extensamente metabolizado a nível hepático. Os metabolitos são excretados na urina conjuntamente com alguma quantidade de timolol sob a forma não alterada.

## Latanoprost + Timolol

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre o latanoprost e o timolol, contudo verificou-se um aumento de aproximadamente 2 vezes na concentração do ácido de latanoprost no humor aquoso, 1 – 4 horas após administração de latanoprost + timolol, comparativamente à monoterapia.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança a nível sistêmico e ocular dos componentes isoladamente encontra-se bem estabelecido. No coelho, tratado topicamente com uma associação fixa ou administração concomitante de soluções oftálmicas de latanoprost e de timolol, não foram observados efeitos adversos oculares ou sistêmicos. Estudos de farmacologia de segurança, genotoxicidade e de carcinogenicidade, realizados para cada um dos componentes, não revelaram riscos especiais para o ser humano. No olho do coelho, o latanoprost não afetou a cicatrização de feridas na córnea, enquanto o timolol inibiu o processo no olho do coelho e macaco quando administrado mais frequentemente do que uma vez por dia.

O latanoprost não afetou a fertilidade em ratos machos e fêmeas e não foi estabelecido potencial teratogénico no rato e no coelho. No rato, após a administração por via intravenosa de doses até 250 microgramas/kg por dia, não foi observada embriotoxicidade. Contudo, no coelho, o latanoprost originou toxicidade embriofetal, caracterizada por maior incidência de reabsorção tardia e aborto e pela redução do peso do feto, quando administradas doses de 5 microgramas/kg por dia (aproximadamente 100 vezes a dose clínica) e superiores, por via intravenosa. O timolol não demonstrou efeito na fertilidade do rato macho ou fêmea ou potencial teratogénico no ratinho, rato e coelho.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio  
Cloreto de benzalcónio  
Fosfato monossódico di-hidratado  
Fosfato dissódico dodeca-hidratado  
Água purificada  
Hidróxido de sódio para ajuste do pH  
Ácido clorídrico para ajuste do pH

### 6.2 Incompatibilidades

Estudos in vitro demonstraram a ocorrência de precipitação quando colírios contendo tiomersal são misturados com Latanoprost + Timolol Generis. Se aqueles fármacos forem utilizados concomitantemente com Latanoprost + Timolol Generis, os colírios devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, cinco minutos.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.  
Após abertura do frasco: 28 dias – Não conservar acima de 25°C.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Para condições de conservação após a primeira abertura, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco transparente de LDPE, com conta-gotas transparente de LDPE e com tampa de rosca de HDPE branca.

Tamanhos de embalagem:  
1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.  
Rua João de Deus, 19  
2700-487 Amadora,  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5422332- Frasco conta-gotas - 1 unidade(s) - 2.5 ml,  
0,05 mg/ml + 5 mg/ml

N.º de registo: 5422340- Frasco conta-gotas - 3 unidade(s) - 2.5 ml,  
0,05 mg/ml + 5 mg/ml

N.º de registo: 5422357-Frasco conta-gotas - 6 unidade(s) - 2.5 ml,  
0,05 mg/ml + 5 mg/ml

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2011

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO