

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glautan Plus 50 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru picături oftalmice, soluție conține latanoprost 50 micrograme și timolol 5 mg (sub formă de maleat de timolol 6,83 mg).

Excipienți cu efect cunoscut: clorură de benzalconiu 0,2 mg/ml și fosfați 6,4 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, incoloră, practic lipsită de particule vizibile.

Osmolalitate: 270-330 mOmol/kg

pH: 5,5-6,5

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Glautan Plus este indicat la adulți (inclusiv vârstnici) pentru reducerea presiunii intraoculare (IOP) la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și hipertensiune intraoculară care prezintă un răspuns insuficient la tratamentul local cu beta-blocante sau analogi de prostaglandine.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Adulți (inclusiv vârstnici)*

Doza recomandată este o picătură la nivelul ochiului(ochilor) afectat(afecțați), o dată pe zi.

În cazul în care o doză a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare obișnuită. Doza nu trebuie să depășească o picătură pe zi la nivelul ochiului(ochilor) afectat(afecțați).

##### *Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

Siguranța și eficacitatea Glautan Plus la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

##### Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Pentru a preveni contaminarea vârfului picurător și a soluției, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

Absorbția sistemică este redusă prin ocluzia canalului nazo-lacrimon sau prin închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Aceasta poate duce la scăderea reacțiilor adverse sistemice și la accentuarea acțiunii locale.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrarea picăturilor și pot fi reaplicate după 15 minute (vezi pct. 4.4).

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare locală oftalmică, medicamentele trebuie administrate la un interval de cel puțin 5 minute unul față de celălalt.

### **4.3 Contraindicații**

Glautan Plus este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la latanoprost, la timolol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- hiperreactivitate a căilor respiratorii, inclusiv astm bronșic, antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică severă;
- bradicardie sinusală, boală a nodului sinusal, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de grad II sau III, care nu este controlat cu un stimulator cardiac (pacemaker), insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efecte sistemice

Similar altor medicamente cu administrare locală oftalmică, latanoprost/timolol este absorbit sistemic. Din cauza componentei beta-adrenergice, timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare și pulmonare care au fost observate în cazul medicamentelor beta-blocante cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică locală este mai scăzută decât după administrare sistemică. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

#### Tulburări cardiace

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, boală coronariană, angina Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu beta-blocante trebuie evaluat în mod critic și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie supravegheați pentru apariția semnelor agravării acestor afecțiuni sau pentru reacții adverse.

Datorită efectului negativ asupra timpului de conducere, medicamentele beta-blocante trebuie administrate la pacienții cu bloc cardiac de grad I doar cu precauție.

Ca urmare a administrării de timolol au fost observate reacții cardiace și rar, decesul în asociere cu insuficiență cardiacă.

#### Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări circulatorii periferice severe (adică forme severe ale bolii sau sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

#### Tulburări respiratorii

La pacienții cu astm bronșic, ca urmare a administrării beta-blocantelor oftalmice, au fost raportate reacții respiratorii, inclusiv deces din cauza bronhospasmului. Glautan Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară/moderată și doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

#### Hipoglicemie/diabet

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

De asemenea, beta-blocantele pot masca semnele hipertiroidiei.

#### Modificări corneene

Beta-blocanții cu administrare oftalmică pot induce uscăciunea ochilor. Pacienții care au afectare corneană trebuie tratați cu precauție.

#### Asocierea cu alte medicamente beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi accentuate atunci când timololul este administrat la pacienții aflați deja în tratament cu un beta-blocant sistemic. Răspunsul terapeutic al acestor pacienți trebuie observat cu atenție.

Nu se recomandă administrarea locală a două beta-blocante sau a două prostaglandine (vezi pct. 4.5).

#### Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni, pot să răspundă mai ușor la testele repetate cu astfel de alergeni și pot să nu prezinte niciun răspuns la doza uzuală de adrenalină utilizată pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

#### Dezlipire coroidiană

După procedurile de filtrare, în asociere cu tratamentele de inhibare a producerii umorii apoase (de exemplu, timolol, acetazolamidă) s-a raportat dezlipire coroidiană.

#### Anestezie chirurgicală

Preparatele beta-blocante cu administrare oftalmică pot bloca efectele sistemice ale beta-agoniștilor, cum ar fi cele ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie informat în cazul în care pacientul este tratat cu timolol.

#### Asocierea cu alte medicamente

Timololul poate interacționa cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

#### Alți analogi de prostaglandine

Utilizarea topică concomitentă a două sau mai multe prostaglandine, analogi de prostaglandină sau derivați de prostaglandină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### Modificări de pigmentare a irisului

Latanoprost poate modifica treptat culoarea ochilor prin creșterea procentului de melanină în iris. Similar tratamentului cu latanoprost picături oftalmice, hiperpigmentarea irisului a fost observată la 16-20% dintre pacienții tratați cu latanoprost/timolol timp de până la un an (observații bazate pe fotografii). Acest efect a fost observat predominant la pacienții cu colorație mixtă a irisului, adică verde-căprui, galben-căprui sau albastru/gri-căprui și se datorează creșterii conținutului de melanină în stroma melanocitelor irisului. În mod caracteristic, pigmentarea brună din jurul pupilei se distribuie concentric spre periferia ochilor afectați, însă este posibil ca irisul în întregime sau numai părți ale acestuia pot să devină mai brune. La pacienții cu iris de colorație omogenă albastră, gri, verde sau brună, modificările au fost observate rareori pe parcursul celor doi ani de tratament din cadrul studiilor clinice cu latanoprost.

Modificarea culorii irisului se instalează lent și poate să nu fie vizibilă timp de mai multe luni până la ani și nu a fost asociată cu niciun alt simptom sau modificare patologică.

După întreruperea definitivă a tratamentului nu s-a observat accentuarea suplimentară a pigmentării în brun a irisului, dar modificarea rezultată a culorii poate fi permanentă.

Nici nevii, nici hiperpigmentările irisului nu au fost afectate de tratament.

Acumularea de pigment în rețeaua trabeculară sau oriunde în camera anterioară nu a fost observată în studiile clinice, însă pacienții trebuie monitorizați periodic și, în funcție de situația clinică, tratamentul cu latanoprost poate fi întrerupt în cazul apariției hiperpigmentării irisului.

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității apariției unei modificări a

culorii ochilor. Tratamentul unilateral poate determina heterocromie permanentă.

#### Modificări la nivelul pleoapelor și genelor

Închiderea la culoare a pielii pleoapelor, care poate fi reversibilă, a fost raportată în asociere cu utilizarea latanoprost.

Latanoprost poate modifica treptat genele și părul fin ale ochiului tratat și zonelor adiacente; aceste modificări includ creșterea în lungime, grosime, pigmentare, numărul de gene sau păr și indirect, creșterea genelor. Modificările genelor sunt reversibile după întreruperea tratamentului.

#### Glaucom

Nu există date privind utilizarea latanoprost în glaucomul inflamator, neovascular, glaucomul cronic cu unghi închis sau în glaucomul cu unghi deschis la pacienți cu pseudofakie și în glaucomul pigmentar.

Latanoprost are efect limitat sau nu are nici un efect asupra pupilei, însă nu există date privind episoadele acute de glaucom cu unghi închis. Din această cauză, se recomandă ca latanoprost/timolol să fie utilizat cu prudență în aceste condiții, până când sunt obținute mai multe date clinice.

#### Keratită herpetică

Latanoprost trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de keratită herpetică și trebuie evitat în cazurile de keratită herpetică simplă activă și la pacienții cu antecedente de keratită herpetică recidivantă asociată în mod specific cu utilizarea de analogi de prostaglandină.

#### Edem macular

În timpul tratamentului cu latanoprost a fost raportat edem macular, inclusiv edem macular cistoid. Aceste cazuri au fost raportate în principal la pacienții cu afakie, pacienți cu pseudofakie cu ruptură de capsulă posterioară sau la pacienți care prezintă factori de risc cunoscuți pentru edem macular cistoid. Latanoprost/timolol trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

#### Utilizarea lentilelor de contact și alte informații privind conservantul

Glautan Plus conține clorură de benzalconiu care poate duce la modificarea culorii lentilelor de contact moi. Contactul cu lentilele de contact moi trebuie evitat. Pacienții trebuie instruiți să își scoată lentilele de contact înainte de aplicarea Glautan Plus și să aștepte timp de 15 minute după instilarea dozei înainte de reinsertarea acestora (vezi pct. 4.2).

Această combinație fixă conține clorură de benzalconiu, care este utilizată frecvent cu rol de conservant în medicamentele de uz oftalmic. Clorura de benzalconiu produce keratopatie punctiformă și/sau keratopatie ulcerativă toxică și poate provoca iritație oculară. Se cere monitorizarea atentă în cazul administrării frecvente sau prelungite la pacienți cu xeroftalmie sau în cazuri în care corneea este compromisă.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pentru latanoprost/timolol nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu alte medicamente.

Au fost raportate creșteri paradoxale ale presiunii intraoculare după administrarea oftalmică concomitentă a doi analogi de prostaglandine. De aceea, nu este recomandată utilizarea a două sau mai multe prostaglandine, analogi de prostaglandine sau derivați de prostaglandine.

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi accentuate în cazul administrării de latanoprost/timolol la pacienți aflați deja în tratament cu medicamente blocante beta-adrenergice, iar utilizarea concomitentă a două sau mai multe medicamente blocante beta-adrenergice este nerecomandată.

Ocazional, a fost raportată midriază cauzată de administrarea concomitentă de beta-blocante oftalmice și adrenalină (epinefrină).

Există posibilitatea apariției de efecte aditive care duc la hipotensiune arterială și/sau la bradicardie marcată atunci când soluțiile oftalmice beta-blocante sunt administrate concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, medicamente blocante beta-adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice administrate oral sau guanetidină.

Reacția hipertensivă la întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină poate fi potențată de administrarea de beta-blocante.

Beta-blocantele pot accentua efectul hipoglicemic al antidiabeticelor orale. Beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

A fost raportată potențarea beta-blocadei sistemice (de exemplu, scăderea ritmului cardiac, depresie) în timpul tratamentului asociat cu inhibitori ai CYP 2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

###### *Latanoprost*

Nu sunt disponibile suficiente date privind utilizarea latanoprost la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

###### *Timolol*

Nu sunt disponibile suficiente date privind utilizarea de timolol la gravide. Timololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Studii epidemiologice nu au evidențiat malformații, dar au demonstrat un risc de întârziere a dezvoltării intra-uterine atunci când beta-blocantele sunt administrate pe cale orală. Suplimentar, la nou-născuți au fost observate semne și simptome ale beta-blocadei (de exemplu, bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie) atunci când beta-blocantele au fost administrate până la naștere. Dacă Glautan Plus este administrat până la naștere, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în primele zile de viață.

Ca urmare, Glautan Plus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii (vezi pct. 5.3).

##### **Alăptarea**

Beta-blocantele se elimină în laptele uman. Totuși, în cazul dozelor terapeutice de timolol din picăturile oftalmice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente ca să producă la sugar simptome clinice ale beta-blocadei. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Latanoprost și metaboliții săi pot trece în laptele uman. Din această cauză, Glautan Plus nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

##### **Fertilitatea**

În cadrul studiilor pe animale nu s-a demonstrat vreun efect al latanoprostului sau timololului asupra fertilității la masculi și la femele.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Glautan Plus are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Posibilele reacții adverse, cum este vederea încețoșată, pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje. Până la dispariția acestora, pacienții trebuie să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Pentru latanoprost, majoritatea evenimentelor adverse sunt legate de aparatul ocular. Conform datelor din faza extinsă a studiilor clinice pivot efectuate cu latanoprost/timolol, 16-20% dintre pacienți au prezentat hiperpigmentare a irisului, aceasta putând fi permanentă. Într-un studiu cu durata de 5 ani privind evaluarea siguranței latanoprost, 33% dintre pacienți au prezentat hiperpigmentarea irisului (vezi pct. 4.4). Alte evenimente adverse oculare sunt, în general, tranzitorii și apar la administrarea dozei.

În cazul timolului cele mai grave evenimente adverse sunt de natură sistemică, incluzând bradicardie, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă, bronhospasm și reacții alergice. Similar altor medicamente oftalmice cu aplicare locală, timololul este absorbit în circulația sistemică. Aceasta poate produce reacții adverse similare celor observate în cazul medicamentelor beta-blocante sistemice. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării oftalmice locale este mai redusă decât în cazul administrării sistemice. Reacțiile adverse prezentate includ reacții observate în cadrul clasei beta-blocantelor oftalmice.

Reacțiile adverse legate de utilizarea medicamentului observate în studiile clinice cu latanoprost și timolol sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și prezentate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $\leq 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $\leq 1/1000$ ), foarte rare ( $\leq 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Mai puțin frecvente: Cefalee

### *Tulburări oculare*

Foarte frecvente: Hiperpigmentare a irisului.

Frecvente: Iritație oculară (incluzând senzație de înțepătură, arsură și prurit), senzație de corp străin), durere oculară.

Mai puțin frecvente: Hiperemie oculară, conjunctivită, vedere încețoșată, hiperlacrimație, blefarită, tulburări corneene.

### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: Erupții cutanate tranzitorii, prurit.

În studiile clinice, în raportările spontane sau în literatura de specialitate disponibilă, au fost raportate evenimente adverse suplimentare, specifice utilizării substanțelor active componente ale Glautan Plus.

Pentru latanoprost, acestea sunt:

### *Infecții și infestări:*

Keratită herpetică

### *Tulburări ale sistemului nervos*

Amețeli

### *Tulburări oculare*

Modificări la nivelul genelor și părului de tip *vellus* (creștere în lungime, în grosime, pigmentare și a numărului acestora), eroziuni punctiforme ale corneei, edem periorbital, irită/uveită, edem macular (la pacienți cu afakie, pseudofakie cu ruptura capsulei posterioare a cristalinului sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru edem macular) inclusiv edem macular cistoid, xeroftalmie, keratită, edem cornean, eroziune corneană, anomalii de implantare ale genelor determinând uneori iritație oculară, chist la nivelul irisului, fotofobie, modificări periorbitale și ale pleoapei ducând la adâncirea cutei

palpebrale, edemul pleoapelor, reacție localizată la tegumentele pleoapelor, pseudopemfigoid al conjunctivei oculare\*, închiderea la culoare a tegumentelor palpebrale.

#### *Tulburări cardiace*

Angină pectorală, angină instabilă, palpitații.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Astm bronșic, agravarea astmului bronșic, dispnee.

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Artralgie, mialgie.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Durere toracică.

\*Poate fi legat de conservantul clorură de benzalconiu

Pentru timolol (administrare oculară), acestea sunt:

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Reacții alergice sistemice incluzând reacții anafilactice, angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii localizate sau generalizate, prurit.

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Hipoglicemie.

#### *Tulburări psihice*

Insomnie, depresie, coșmaruri, pierderi de memorie.

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Sincopă, accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, accentuare a semnelor și simptomelor miasteniei gravis, amețeli, parestezii și cefalee.

#### *Tulburări oculare*

Semne și simptome de iritație oculară (de exemplu, senzație de arsură, înțepături, mâncărime, lăcrimare, înroșire), blefarită, keratită, vedere încețoșată și dezlipire de coroidă după intervenția chirurgicală de filtrare (vezi punctul 4.4, „Atenționări și precauții speciale la utilizare”), scădere a sensibilității corneene, xeroftalmie, eroziune corneană, ptoză, diplopie, blefarită.

#### *Tulburări acustice și vestibulare*

Tinnitus.

#### *Tulburări cardiace*

Bradicardie, durere toracică, palpitații, edeme, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrio-ventricular, stop cardiac, insuficiență cardiacă.

#### *Tulburări vasculare*

Hipotensiune arterială, fenomen Raynaud, extremități reci.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Bronhospasm (predominant la pacienți cu boală bronhospastică preexistentă), dispnee, tuse.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Disgeuzie, greață, dispepsie, diaree, xerostomie, dureri abdominale, vărsături.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Alopecie, exacerbarea psoriazisului, erupții cutanate tranzitorii.

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*  
Mialgie.

*Tulburări ale aparatului genital și sâmului*  
Disfuncție sexuală, scăderea libidoului.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*  
Astenie, oboseală.

Cazurile de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor de ochi care conțin fosfat la unii pacienți cu afectarea gravă a corneei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu latanoprost/timolol la om.

#### Simptome

Simptomele supradozajului sistemic cu timolol sunt: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și stop cardiac.

Cu excepția iritației oculare și hiperemiei conjunctivale, nu se cunosc alte reacții adverse oculare sau sistemice ale supradozajului cu latanoprost.

#### Tratament

Dacă apar simptome de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Dacă a fost ingerat oral accidental, pot fi utile următoarele informații: studiile au arătat că timololul nu este ușor dializabil, dacă este necesar, spălături gastrice.

Latanoprostul este metabolizat în proporție mare la primul pasaj hepatic. Administrarea în perfuzie intravenoasă la voluntari sănătoși a 3 micrograme/kg nu a determinat simptome, dar o doză de 5,5-10 micrograme/kg a provocat greață, dureri abdominale, amețeli, oboseală, bufeuri și transpirații. Aceste evenimente au fost ușoare până la moderate ca severitate și au dispărut fără tratament după 4 ore de la încetarea perfuziei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente folosite în oftalmologie, preparate antiglaucomatoase și miotice, medicamente beta-blocante, timolol, combinații, codul ATC: S01ED51.

#### Mecanism de acțiune

Glautan Plus 50 micrograme/ml + 5 mg/ml conține două substanțe active: latanoprost și maleat de timolol. Aceste două componente scad presiunea intraoculară (PIO) ridicată prin mecanisme de acțiune diferite, iar efectul asociat determină o reducere suplimentară a PIO, comparativ cu oricare dintre compuși administrat în monoterapie.



Latanoprost, un analog al prostaglandinei  $F_{2\alpha}$ , este un agonist selectiv al receptorului prostanoidic PF, care reduce PIO prin creșterea efluxului umorii apoase. Mecanismul principal de acțiune este creșterea efluxului la nivelul căii uveosclerale. Suplimentar, la om a fost raportată o anumită creștere a facilitării efluxului umorii apoase (prin scăderea rezistenței trabeculare la eflux). Latanoprost nu are niciun efect semnificativ asupra sintezei de umoare apoasă, barierei sânge-umoare apoasă sau a circulației sanguine intraoculare. Administrarea de lungă durată de latanoprost la maimuțele la care s-a practicat extirparea extracapsulară a cristalinului, nu a afectat vasele sanguine retiniene, aspect demonstrat prin angiografie cu fluoresceină. Latanoprost nu a determinat scurgerea fluoresceinei în camera posterioară la pacienții cu pseudofakie în timpul tratamentului de scurtă durată.

Timololul este un blocant (neselectiv) al receptorilor beta-1 și beta-2 adrenergici, care nu are nicio acțiune simpatomimetică intrinsecă semnificativă, nicio acțiune de deprimare miocardică directă sau de stabilizare a membranei celulare. Timololul reduce PIO prin reducerea sintezei umorii apoase la nivelul epiteliului ciliar. Mecanismul de acțiune exact nu a fost clar stabilit, dar inhibarea sintezei AMP ciclic crescută secundară stimulării beta-adrenergice endogene este probabilă. Timololul nu a demonstrat un efect semnificativ asupra permeabilității barierei sânge-umoare apoasă față de proteinele plasmatiche. La iepuri, timololul nu a avut niciun efect asupra fluxului sanguin ocular regional după tratamentul de lungă durată.

### *Efecte farmacodinamice*

#### Efecte clinice și siguranță

În cadrul studiilor de stabilire a dozelor, combinația latanoprost/timolol a produs scăderi semnificativ mai mari ale PIO medii diurne comparativ cu latanoprost și timolol administrate o dată pe zi în monoterapie. În cadrul a două studii clinice controlate de tip dublu orb cu durată de șase luni, efectul de reducere a PIO al latanoprost/timolol a fost comparat cu latanoprost și timolol în monoterapie la pacienți cu o PIO mai mare sau egală cu 25 mmHg. După un tratament inițial de 2-4 săptămâni cu timolol (scădere medie a PIO de 5 mmHg față de valorile măsurate la includerea în studiu), s-au observat scăderi suplimentare ale PIO diurne medii de 3,1, 2,0 și, respectiv 0,6 mmHg după 6 luni de tratament cu latanoprost și, respectiv timolol (de două ori pe zi). Efectul latanoprost/timolol de reducere a PIO a fost menținut în cadrul extensiilor de tip deschis cu durată 6 luni ale acestor studii.

Datele existente sugerează că administrarea medicamentului seara poate fi mai eficace în ceea ce privește reducerea PIO față de administrarea dimineața. Cu toate acestea, atunci când se dorește administrarea medicamentului fie dimineața, fie seara, se va lua în considerare stilul de viață al pacientului și complianța probabilă a acestuia.

Trebuie reținut faptul că în cazul unei eficacități insuficiente a combinației în doză fixă, rezultatele studiilor indică faptul că administrarea variabilă de timolol de două ori pe zi și de latanoprost o dată pe zi poate fi în continuare eficace.

Debutul acțiunii latanoprost/timolol se produce după o oră de la administrare, iar efectul maxim apare după șase până la opt ore. S-a demonstrat că efectul adecvat de reducere a PIO se menține până la 24 ore de la administrare în cazul aplicărilor repetate.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Latanoprost

#### *Absorbție*

Latanoprost este un precursor de tip ester izopropilic, care este inactiv ca atare, dar care devine biologic activ după hidrolizarea sa la nivelul corneei de către esteraze la latanoprost forma acidă. Precursorul este bine absorbit prin corneea și toată cantitatea de medicament care pătrunde în umoarea apoasă este hidrolizată în timpul traversării corneei.

#### *Distribuție*

Studiile la om au arătat că valorile concentrației plasmatiche maxime în umoarea apoasă, de aproximativ 15-30 ng/ml, sunt atinse la aproximativ 2 ore după administrarea locală de latanoprost în monoterapie. După administrarea locală la maimuțe, latanoprost se distribuie în principal în camera

anterioară, conjunctivă și pleoape.

Forma acidă a latanoprostului prezintă un clearance plasmatic de 0,40 l/oră și kg și un volum de distribuție mic, de 0,16 l/kg, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică scurt, de 17 minute. După administrarea locală la nivel ocular, biodisponibilitatea sistemică a formei acide a latanoprost este de 45%. Legarea de proteinele plasmatice ale formei acide a latanoprost este de 87%.

#### *Biotransformare și eliminare*

Practic nu există metabolizare a formei acid a latanoprostului la nivel ocular. Principala cale de metabolizare este cea hepatică. În studiile la animale, principalii metaboliți, 1,2-dinor și 1,2,3,4-tetranor, nu exercită niciun efect sau au numai o activitate biologică slabă și se elimină în principal prin urină.

#### Timolol

##### *Absorbție și distribuție*

Concentrația maximă de timolol în umoarea apoasă este atinsă la aproximativ 1 oră după administrarea locală a picăturilor oftalmice. O parte din doză este absorbită sistemic și după 10-20 minute de la administrarea locală a unei picături oftalmice în fiecare ochi, o dată pe zi (300 micrograme pe zi) este atinsă o concentrație plasmatică maximă de 1 ng/ml.

##### *Biotransformare*

Timpul de înjumătățire plasmatică pentru timolol este de aproximativ 6 ore. Timololul este metabolizat în proporție mare la nivel hepatic.

##### *Eliminare*

Metaboliții sunt excretați în urină împreună cu o anumită cantitate de timolol nemodificat.

#### Latanoprost/timolol

##### *Relația farmacocinetică/farmacodinamică*

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice între latanoprost și timolol, deși s-a observat o concentrație a formei acid a latanoprost la nivelul umorii apoase, la 1-4 ore de la administrarea de latanoprost/timolol, de 2 ori mai mare comparativ cu monoterapia.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul de siguranță ocular și sistemic al componentelor individuale este bine stabilit. Nu au fost observate reacții adverse oculare sau sistemice la iepurii la care s-a administrat local combinația fixă sau în cazul administrării concomitente de soluții oftalmice de latanoprost și timolol.

Studiile farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicității și carcinogenității efectuate cu ambele componente nu au demonstrat niciun risc special la om. Latanoprost nu a afectat vindecarea leziunilor corneene la iepuri, în timp ce timololul inhibă acest proces la iepure și maimuță atunci când este administrat mai des de o dată pe zi.

Pentru latanoprost, nu au fost observate efecte asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan și nu a fost stabilit un potențial teratogen la șobolani și iepuri. Nu a fost observată embriotoxicitate la șobolani după administrarea intravenoasă de doze de până la 250 micrograme/kg și zi. Cu toate acestea, latanoprost a cauzat toxicitate embriofetală caracterizată prin incidență crescută a resorbției tardive și a avorturilor și prin reducerea greutateii fetușilor de iepuri după administrarea intravenoasă de doze de cel puțin 5 micrograme/kg și zi (de aproximativ 100 ori doza clinică). Timololul nu a prezentat efecte asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan și nici potențial teratogen la șoareci, șobolani și iepuri.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Fosfat disodic dodecahidrat  
Hidroxid de sodiu 1M sau acid clorhidric 1M (pentru ajustarea pH-ului)  
Clorură de benzalconiu  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Studii *in vitro* au arătat că la administrarea combinației latanoprost/timolol concomitent cu picături oftalmice conținând tiomersal se produce precipitarea. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent cu latanoprost/timolol, picăturile oftalmice trebuie administrate la un interval de cel puțin 5 minute.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După prima deschidere a flaconului: 28 zile. A se păstra la temperaturi sub 25°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C-8°C).  
Pentru condiții de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din PEJD cu picurător din PEJD închis cu capac cu inel de siguranță din PEÎD.  
Fiecare flacon conține 2,5 ml picături oftalmice, soluție.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni, 075100, jud. Ilfov  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12124/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.