

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Monoprost Duo 50 microgramas/ml + 5 mg/ml colírio, solução em recipiente unidose

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Uma gota contém aproximadamente 1,5 microgramas de latanoprost e 0,15 mg de timolol.

### Excipiente com efeito conhecido

1 ml de colírio, solução contém 50 mg de hidroxistearato de macrogol glicerilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução em recipiente unidose.

Solução ligeiramente amarelada e opalescente, praticamente isenta de partículas.

pH: 5,7 - 6,2

Osmolalidade: 300 - 340 mosmol/kg

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Monoprost Duo está indicado em adultos (incluindo idosos) para a redução da pressão intraocular (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular que apresentam uma resposta insuficiente aos bloqueadores beta tópicos ou aos análogos das prostaglandinas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos (incluindo os idosos)*

A dose recomendada é de uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia.

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

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de Monoprost Duo em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

#### Modo de administração

Uso oftálmico.

Tal como com qualquer colírio, recomenda-se a compressão do saco lacrimal, no canto medial (oclusão punctal), durante dois minutos, para reduzir a possível absorção sistémica. Esta compressão deve ser feita imediatamente após a instilação de cada gota.

As lentes de contacto devem ser retiradas antes da instilação do colírio e poderão ser colocadas de novo após 15 minutos.

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.

Um recipiente unidose contém a quantidade de colírio, solução suficiente para tratar os dois olhos.

Apenas para uma única utilização.

Este medicamento é uma solução estéril que não contém conservantes. A solução contida em cada recipiente unidose deve ser utilizada imediatamente após a abertura para administração no(s) olho(s) afetado(s). Uma vez que a esterilidade não pode ser assegurada após a abertura de cada recipiente unidose, qualquer solução que ainda reste após a instilação deve ser rejeitada imediatamente.

*Os doentes devem ser ensinados a:*

- evitar o contacto da extremidade do recipiente unidose com o olho ou com as pálpebras,
- utilizar o colírio, solução imediatamente após a primeira abertura do recipiente unidose e a rejeitar o recipiente unidose após a utilização,
- conservar os recipientes unidose por abrir na saqueta.

### **4.3 Contraindicações**

Monoprost Duo está contraindicado em doentes com:

- Doença reativa das vias aéreas, incluindo asma brônquica ou antecedentes de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sino-auricular, 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, Monoprost Duo é absorvido por via sistémica. Devido ao componente beta-adrenérgico, timolol, podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas observadas com bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos. A incidência de reações adversas sistémicas após administração ocular tópica é inferior à da administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

#### Reações cardiovasculares

Os doentes com patologias cardiovasculares (p. ex. doença coronária cardíaca, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) que fazem terapêutica antihipertensora com bloqueadores beta devem ser avaliados criticamente e deve ser considerada uma terapêutica com outras substâncias ativas. Os doentes com patologias cardiovasculares devem ser observados no que diz respeito aos sinais de deterioração destas doenças e ao aparecimento de reações adversas.

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

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

#### Vasculopatias

Doentes com alterações/perturbações circulatórias periféricas graves (i. e. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

#### Doenças respiratórias

Foram notificados casos de reações respiratórias incluindo morte devido a broncoespasmo em doentes com asma após a administração de alguns bloqueadores beta oftálmicos. Monoprost Duo deve ser usado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ligeira/moderada e apenas se o potencial benefício superar o potencial risco.

#### Hipoglicemia/diabetes

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

#### Hipertiroidismo

Os bloqueadores beta podem igualmente mascarar os sinais de hipertiroidismo.

#### Afeções da córnea

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

#### Outros fármacos bloqueadores beta

O efeito sobre a pressão intraocular ou os já conhecidos efeitos de bloqueio beta sistémico podem ser potenciados quando o timolol é administrado a doentes que estejam a receber outro bloqueador beta por via sistémica. A resposta destes doentes deve ser acompanhada de perto.

#### Terapêutica concomitante

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

#### Outros análogos das prostaglandinas

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

#### Reações anafiláticas

Durante o tratamento com bloqueadores beta, os doentes com antecedentes de atopia ou de reação anafilática grave a vários alérgenos, podem estar mais reativos à exposição repetida a tais alérgenos e podem não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

#### Descolamento da coroide

Foram notificados casos de descolamento da coroide com a administração de terapêutica supressora de humor aquoso (p. ex. timolol, acetazolamida), após procedimentos de filtração.

#### Anestesia cirúrgica

As preparações oftálmicas de bloqueio beta podem bloquear os efeitos sistémicos dos agonistas beta como, por exemplo, da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o doente estiver a receber timolol.

#### Alterações na pigmentação da íris

O latanoprost pode alterar gradualmente a cor do olho por aumento da quantidade de pigmento castanho na íris.

À semelhança da experiência com os colírios contendo latanoprost, foi observado o aumento da pigmentação da íris em 16-20% da totalidade dos doentes tratados até um ano com o medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante (com base em fotografias). Este efeito tem sido observado predominantemente nos doentes com íris de cor mista, i.e. verde-castanha, amarela-castanha ou azul/cinzenta-castanha e deve-se ao aumento do conteúdo de melanina nos melanócitos do estroma da íris. Tipicamente, a pigmentação acastanhada em torno da pupila espalha-se concentricamente em direção à periferia nos olhos afetados, embora a totalidade da íris, ou partes desta, possam ficar mais castanhas. Nos doentes

com olhos homoganeamente azuis, cinzentos, verdes ou castanhos, a alteração da cor foi observada apenas raramente durante dois anos de tratamento em ensaios clínicos com latanoprost.

A alteração da cor da íris ocorre lentamente e pode não ser perceptível por vários meses a 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 se observou acumulação de pigmento na rede trabecular ou noutra local da câmara anterior, mas os doentes devem ser examinados regularmente e, dependendo da situação clínica, o tratamento pode ser interrompido se ocorrer aumento da pigmentação da 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 na pálpebra e pestanas

Foi notificado o escurecimento da pele da pálpebra, o qual pode ser reversível, associado ao uso de latanoprost.

O latanoprost pode alterar gradualmente as pestanas e os pelos do olho tratado; estas alterações incluem aumento do comprimento, da espessura, da pigmentação, do número de pestanas ou pelos e o 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 ou glaucoma de ângulo fechado crónico, no glaucoma de ângulo aberto em doentes pseudofáquicos e no glaucoma pigmentar.

O latanoprost não tem efeito 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 que o Monoprost Duo seja utilizado com precaução nestas situações até que seja obtida mais experiência.

#### Queratite herpética

Latanoprost deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de queratite herpética e deve ser evitada a sua utilização em 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 Monoprost Duo deve ser utilizado com precaução.

#### Excipientes

Monoprost Duo contém hidróxi-estearato de macroglicérol (óleo de castor hidrogenado polioxilo) que pode causar reações cutâneas. Não se encontram atualmente disponíveis dados de segurança a longo prazo relativos a este excipiente.

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

Não foram realizados estudos específicos de interação com o Monoprost Duo.

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

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando uma solução oftálmica bloqueadora beta é administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos ou guanetidina.

Tem sido notificado um bloqueio beta sistémico potenciado (p. ex., diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento concomitante com inibidores do CYP2D6 (p. ex., quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.

O efeito na pressão intraocular ou os efeitos conhecidos do bloqueio beta sistémico, podem ser potenciados quando o Monoprost Duo 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 administração concomitante de bloqueadores beta oftálmicos e adrenalina (epinefrina).

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).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

###### *Latanoprost*

Não existem dados adequados sobre a utilização de latanoprost na mulher grávida. Nos estudos realizados em animais observou-se toxicidade na função reprodutora (ver secção 5.3.). No ser humano não se conhece o risco potencial.

###### *Timolol*

Não existem dados adequados sobre a utilização de timolol na mulher grávida. Timolol não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Para reduzir a absorção sistémica ver secção 4.2.

Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformação, mas demonstram um risco para o atraso do crescimento intrauterino, quando são administrados bloqueadores beta por via oral. Adicionalmente, foram observados sinais e sintomas de bloqueio beta no recém-nascido (p. ex., bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicemia), quando foram administrados bloqueadores beta até ao parto. Se Monoprost Duo for administrado até ao parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorizado durante os primeiros dias de vida.

Consequentemente, o Monoprost Duo não deve ser utilizado durante a gravidez (ver secção 5.3).

##### Amamentação

Os bloqueadores beta são excretados no leite materno. No entanto, em doses terapêuticas de timolol em colírio, não é provável que estejam presentes no leite materno quantidades suficientes para produzir sintomas clínicos dos bloqueadores 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, o Monoprost Duo não deve ser utilizado na mulher a amamentar.

##### Fertilidade

Nem o latanoprost nem o timolol demonstraram ter qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina em estudos em animais.

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

Os efeitos de Monoprost Duo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. 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 dos acontecimentos adversos está relacionada com o sistema ocular. Nos dados resultantes da fase de extensão dos ensaios principais do medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, 16-20% dos doentes desenvolveram aumento da pigmentação da íris, que poderá ser permanente. Num estudo de segurança, de desenho 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 oftálmicos de aplicação tópica, o timolol é absorvido para a circulação sistémica. Tal pode causar efeitos indesejáveis semelhantes aos observados com agentes bloqueadores beta sistémicos. A incidência de reações adversas sistémicas após a administração oftálmica tópica é inferior à da administração sistémica. A lista de reações adversas inclui reações observadas dentro da classe dos bloqueadores beta oftálmicos.

As reações adversas relacionadas com o tratamento, observadas nos ensaios clínicos com o medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, encontram-se abaixo indicadas.

Os eventos adversos estão classificados por frequência, de acordo com o seguinte: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos

Classe de Sistema de Órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Doenças do sistema nervoso			Cefaleias
Afeções oculares	Hiperpigmentação da íris	Dor ocular, irritação ocular (incluindo sensação de picada, ardor, prurido, sensação de corpo estranho)	Afeções da córnea, conjuntivite, blefarite, hiperemia ocular, visão turva, aumento do lacrimejo
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea, prurido

Têm sido notificadas reações adversas adicionais específicas da utilização dos componentes individuais de Monoprost Duo, seja nos estudos clínicos, nas notificações espontâneas ou na literatura disponível.

Para o latanoprost, estas são as seguintes:

**Tabela 2 das Reações Adversas: Latanoprost**

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reações Adversas</b>
Infeções e infestações	Queratite herpética
Doenças do sistema nervoso	Tonturas
Afeções oculares	Alterações das pestanas e dos pelos (aumento do comprimento, espessura, pigmentação e do número de pestanas); queratite punctiforme; edema periorbital; irite; uveíte; edema macular incluindo edema macular cistoide; secura ocular; queratite; edema da córnea; erosão da córnea; triquíase quisto na íris; fotofobia; alterações periorbitais e palpebrais que resultam no aprofundamento do sulco palpebral; edema da pálpebra; reação cutânea localizada nas pálpebras; pseudopenfigóide da conjuntiva ocular; escurecimento da pele da pálpebra
Cardiopatias	Angina; angina instável; palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Asma; agravamento da asma; dispneia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia; artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no peito

Para o timolol, estas são as seguintes:

**Tabela 3 das Reações Adversas: Maleato de Timolol (administração ocular)**

<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Reações Adversas</b>
Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas sistémicas incluindo reação anafilática, angioedema, urticária, erupção localizada e generalizada, prurido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Perda de memória, insónia, depressão, pesadelos, alucinação
Doenças do sistema nervoso	Acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, tonturas, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, parestesia, cefaleias, síncope
Afeções oculares	Descolamento da coroide após cirurgia de filtração (ver secção 4.4), erosão da córnea, queratite, diplopia, diminuição da sensibilidade da córnea, sinais e sintomas de irritação ocular (p. ex.

	sensação de ardor, picadas, prurido, lacrimejo e vermelhidão), secura ocular, ptose, blefarite, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos
Cardiopatias	Paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, bloqueio auriculoventricular, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, arritmia, bradicardia, edema, palpitações
Vasculopatias	Mãos e pés frios, hipotensão, fenómeno de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Broncospasmo (predominantemente em doentes com doença broncospástica pré-existente), tosse, dispneia
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, vómitos, diarreia, xerostomia, disgeusia, dispepsia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, erupção psoríase, exacerbação da psoríase, alopecia
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	Asténia/fadiga

#### 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 através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

INFARMED, I.P.

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)

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

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existem dados disponíveis de sobredosagem com o Monoprost Duo em seres humanos.

#### Sintomas

Os sintomas de sobredosagem com o timolol sistémico são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e paragem cardíaca.

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



### Tratamento

Se ocorrerem sintomas de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

Estudos demonstraram que o timolol não é rapidamente dialisável. Lavagem gástrica, se necessário.

O latanoprost é extensivamente metabolizado na primeira passagem pelo fígado. A perfusão intravenosa de 3 microgramas/kg em voluntários saudáveis não induziu quaisquer sintomas, mas uma dose de 5,5-10 microgramas/kg originou náuseas, dor abdominal, 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: S01ED51

### Mecanismo de ação

O Monoprost Duo contém dois componentes: o latanoprost e o maleato de timolol. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular (PIO) elevada por diferentes mecanismos de ação, sendo que a combinação dos efeitos origina uma redução adicional da pressão intraocular, comparativamente à administração dos componentes isoladamente.

O latanoprost, um análogo da prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , é um agonista seletivo dos recetores prostanóides FP que reduz a PIO por aumento da drenagem do humor aquoso. O principal mecanismo de ação é o aumento da drenagem uveo-escleral. 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 de macacos 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 beta-1 e beta-2 (não seletivo), que não apresenta efeito simpaticomimético intrínseco significativo, efeito depressor direto do miocárdio ou atividade estabilizante da membrana. O timolol reduz a PIO por diminuição da formação de humor aquoso no epitélio ciliar.

Não está claramente estabelecido o mecanismo de ação, contudo é provável que seja por inibição do aumento da síntese de AMP cíclico, causada por estimulação beta-adrenérgica 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 medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, originou uma redução significativamente maior da PIO 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 seis meses realizados em doentes com uma PIO de, pelo menos, 25 mmHg ou superior, foi

comparado o efeito de redução da PIO do medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante com o tratamento com latanoprost e timolol em monoterapia. Após um decurso de 2-4 semanas com timolol (redução média de 5 mmHg na PIO inicial), foi observada uma redução adicional na PIO diurna média de 3,1, 2,0 e 0,6 mmHg após 6 meses de tratamento com o medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, latanoprost e timolol (duas vezes por dia), respetivamente. O efeito de redução da PIO do medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante manteve-se durante a fase aberta de 6 meses da extensão daqueles ensaios.

Dados existentes sugerem que a administração à noite pode 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 de latanoprost, uma vez por dia, pode ainda ser eficiente.

O início da ação do medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, ocorre durante a primeira hora e o efeito máximo ocorre entre 6 a 8 horas. Foi demonstrado que um efeito adequado de redução da PIO está presente até 24 horas pós administração, após tratamentos múltiplos.

#### Eficácia clínica e segurança

Monoprost Duo sem conservante foi avaliado num estudo de 3 meses, randomizado, em ocultação para o investigador, para comparação com o medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, 50 microgramas/5mg por ml, em 242 doentes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto, nos quais se confirmou não estarem controlados em monoterapia. Antes do início do estudo, os doentes foram tratados e controlados com o medicamento de referência ou genéricos (associação fixa de latanoprost/timolol 50 microgramas/5mg por ml, colírio com conservante) durante, pelo menos, 2 meses.

A variável de eficácia primária foi a alteração da pressão intraocular (PIO) entre o valor basal e o Dia 84.

No Dia 84, a alteração média do valor basal da PIO foi de -0,49 mmHg com o Monoprost Duo e foi semelhante à do medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante.

<b>Olho mais afetado (população mITT)</b>		<b>Monoprost Duo</b>	<b>Medicamento de referência</b>
Valor basal (D0)	n Média ± DP	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
D84	n Média ± DP	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Alteração média (D0 – D84)	n Média ± DP [IC 95%]	122 <b>-0,49 ± 1,80</b> [-0,81 ; -0,17]	110 <b>-0,49 ± 2,25</b> [-0,92 ; -0,07]
Análise estatística	Diferença média ajustada ± EP [IC 95%]	<b>0,01 ± 0,25</b> <b>[-0,48; 0,50]</b>	

IC=Intervalo de confiança; N=número de doentes no grupo de tratamento; mITT=intenção-de-tratar modificada; n=número de doentes com dados; EP=erro padrão; DP=desvio padrão

Este estudo de 3 meses demonstrou que não foram identificados eventos adversos oculares com Monoprost Duo para além dos já bem documentados com o medicamento de referência latanoprost/timolol com cloreto de benzalcónio como conservante. Monoprost Duo foi

associado a menos sintomas subjetivos após instilação no Dia 84 (irritação/ardor/picadas: 20,5% vs 41,8%,  $p < 0,001$ ; prurido: 4,9% vs 13,9%,  $p = 0,010$ ), assim como a menos sintomas subjetivos ao longo do dia, independentemente da instilação (irritação/ardor/picadas: 7,4% vs 12,7%,  $p = 0,094$ ; prurido: 1,6% vs 13,6%,  $p < 0,001$ ) em comparação com o medicamento de referência. Algumas reações adversas sistêmicas, já bem conhecidas para o timolol mas não observadas em ensaios clínicos com o medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante (ver secção 4.8), foram observadas de forma pouco frequente: disgeusia, arritmia e fadiga.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Latanoprost

#### *Absorção*

O latanoprost é um pró-fármaco de éster isopropílico, por si só inativo, tornando-se biologicamente ativo em ácido de latanoprost após hidrólise pelas esterases na córnea. 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.

#### *Distribuição*

Estudos realizados no ser humano indicam que a concentração máxima no humor aquoso, aproximadamente 15-30 ng/ml, é atingida cerca de 2 horas após a administração tópica de latanoprost em monoterapia. Após aplicação tópica em macacos, o latanoprost é distribuído principalmente 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, o que origina uma semivida plasmática rápida de 17 minutos. A biodisponibilidade sistêmica do ácido de latanoprost é de 45% após administração ocular tópica. A ligação do ácido de latanoprost às proteínas plasmáticas é de 87%.

#### *Biotransformação e eliminação*

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

### Timolol

#### *Absorção e distribuição*

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 a administração tópica de uma gota em cada olho, uma vez por dia (300 microgramas/dia).

#### *Biotransformação*

A semivida do timolol no plasma é de cerca de 6 horas. O timolol é extensamente metabolizado a nível hepático.

#### *Eliminação*

Os metabolitos são excretados na urina conjuntamente com algum timolol inalterado.

### Medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante

#### *Relação farmacocinética/farmacodinâmica*

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 a administração do medicamento de referência da associação latanoprost/timolol com conservante, em comparação com a monoterapia.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O perfil de segurança a nível ocular e sistémico dos componentes individuais encontra-se bem estabelecido. No coelho tratado topicamente com uma associação fixa ou com a administração concomitante de soluções oftálmicas de latanoprost e de timolol não foram observados efeitos adversos oculares ou sistémicos. Estudos de segurança farmacológica, genotoxicidade e carcinogenicidade, realizados com cada um dos componentes não revelaram risco especial para o ser humano. No olho do coelho, o latanoprost não afetou a cicatrização de feridas na córnea, enquanto que o timolol inibiu o processo no olho do coelho e do macaco quando administrado com uma frequência superior a 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. Não foi observada embriotoxicidade no rato, após a administração por via intravenosa de doses até 250 microgramas/kg/dia. Contudo, no coelho o latanoprost originou toxicidade embriofetal, caracterizada por uma maior incidência de reabsorção tardia e aborto e pela redução do peso do feto, quando administradas doses de 5 microgramas/kg/dia (aproximadamente 100 vezes a dose clínica) e superiores, por via intravenosa. O timolol não demonstrou efeitos na fertilidade do rato macho ou fêmea nem potencial teratogénico no ratinho, rato e coelho.

#### *Toxicidade ocular*

A administração ocular de Monoprost Duo colírio em animais duas vezes por dia durante 28 dias, não demonstrou qualquer efeito tóxico local ou sistémico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidroxistearato de macrogol glicerilo  
Sorbitol  
Macrogol  
Carbómero  
Edetato dissódico  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Após a abertura da saqueta: utilizar os recipientes unidos no prazo de 1 mês.

Após a abertura do recipiente unido: utilizar imediatamente e rejeitar o recipiente unido após a utilização.

Os recipientes unidos não utilizados devem ser conservados na saqueta aberta para proteger da luz.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de condições especiais de temperatura para conservação.

Conservar os recipientes unidos na saqueta, para proteger da luz.

Para conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

5 recipientes unidose (LDPE) contendo 0,2 ml de colírio, solução acondicionados numa saqueta (polietileno/alumínio/poliéster)

Apresentações: 30 (6x5) ou 90 (18x5) recipientes unidose.

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**

Laboratoires THEA  
12, rue Louis Blériot  
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2  
França

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

Registo n.º 5749577 no INFARMED, I.P. – Recipiente unidose – 30 (6x5) 0.2 ml

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

Data da primeira autorização: 24 de Julho de 2018

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

04/2020