

# LOUTEN® T

## LATANOPROST 0,005% TIMOLOL 0,5%

### SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

**Poen**

**Fórmula:** Cada 100 ml de solución contiene: Latanoprost 5 mg Timolol (como Maleato) 500 mg Acido bórico 800 mg. Glicina 750 mg. Polioxil 40 aceite de castor hidrogenado 500 mg. Polietilenglicol 400 250 mg. Sorbato de potasio 180 mg. Edeato disódico dihidrato 10 mg. Hidróxido de sodio 120 n.c.s.p. pH: Agua purificada c.p.s. 100 ml.

**Acción terapéutica:**

Combinación de uso tópico oftálmico de un análogo de la prostaglandina F2α (Latanoprost) y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos (Timolol).

Autofiltración ATC S01ED. Antiglaucomatoso.

**Indicaciones:**

Tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular y/o glaucoma de ángulo abierto, cuando está indicado un tratamiento local con una combinación de un análogo de la prostaglandina F2α y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes con intolerancia o respuesta insuficiente a otros medicamentos.

**Características farmacológicas:**

**Mecanismo de acción**

LOUTEN® T contiene en su fórmula dos principios activos: Latanoprost y Timolol. Ambos componentes de la fórmula disminuyen la presión intraocular eleva por mecanismos de acción diferentes. Latanoprost, un análogo de la prostaglandina F2α, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP que reduce la presión intraocular elevando la salida del humor acuoso, y su principal mecanismo de acción es el aumento del flujo de salida uveoescleral. Además, se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en la facilidad del drenaje a través de la vía convencional (disminución de la resistencia trabecular). Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción del humor acuoso, la barrera hematoacosa y la circulación sanguínea intraocular.

Timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa y disminuye la presión intraocular elevada al reducir la producción de humor acuoso en el epitelio ciliar. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido mediante un estímulo beta-adrenérgico endógeno. No se ha probado que Timolol afecte de forma significativa a la permeabilidad de la barrera hematoacosa frente a las proteínas plasmáticas. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la presión intraocular cuando se la compara con la obtenida con cualquiera de estos componentes administrados por separado. LOUTEN® T reduce la presión intraocular elevada sin los efectos colaterales comunes de los agentes antiaglucomatosos parasimpaticomiméticos, como espasmo de la acomodación o miosis. La reducción de la presión intraocular comienza aproximadamente 1 hora después de la administración y el efecto máximo se alcanza dentro de las 6 a 8 horas. El efecto reductor de la presión intraocular se mantiene adecuadamente al menos durante las 24 hs. posteriores a la instalación.

**Farmacocinética del Latanoprost**

**Absorción:** El Latanoprost es una prodroga de tipo isopropil éster. El Latanoprost es absorbido por la córnea y allí es hidrolizado en su totalidad por esterasas a Latanoprost Acido que es el compuesto biológicamente activo.

**Distribución:** El volumen de distribución del Latanoprost Acido es 0,16 ± 0,02 L/kg. El Latanoprost ha sido medido en el humor acuoso durante las primeras cuatro horas y en el plasma durante la primera hora después de la administración oftálmica tópica. Después de la administración tópica en monos, el Latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la médula y los párpados. La biodisponibilidad sistémica del Latanoprost Acido después de la administración ocular tópica es del 45%, y la unión a proteínas plasmáticas es del 87%. **Biotransformación:** En el ojo no se produce prácticamente ninguna metabolización del Latanoprost Acido. La porción de Latanoprost que llega a la circulación sistémica es biotransformada por el hígado a metabolitos 1,2-dimor y 1,2,3,4-tetanan por beta-oxidación de ácido graso.

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

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

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

**Tiempo de efecto máximo:** 8 a 12 horas después de la administración oftálmica tópica.

**Eliminación:** Los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. El clearance sistémico es de aproximadamente 7 ml/min/kg. Aproximadamente el 88% y el 98% de la dosis administrada puede recuperarse en la orina, después de administración oftálmica tópica e intravenosa respectivamente.

**Farmacocinética del Timolol**

El inicio de la acción del Timolol se observa dentro de la primera hora después de la aplicación, transcurriendo entre 1 y 2 horas para mantener su efecto máximo. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml a los 10- 20 minutos de la administración tópica de una gota de colino en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día). **Biotransformación:** La semivida plasmática del Timolol es de aproximadamente 6 horas. Timolol se metaboliza extensamente en el hígado.

**Eliminación:** Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de Timolol inalterado.

Puede mantenerse una secreción significativa de la presión ocular por períodos de hasta 24 hs con una única dosis. Al iniciarse el tratamiento puede ordenarse una disminución de la presión intraocular de hasta del 40%, pero a largo plazo puede disminuir el efecto del medicamento, y sólo esperarse una reducción de la presión de un 20-25%. El Timolol produce un efecto hipotensor en el ojo no tratado, que puede ser originado por un efecto local contralateral o a una acción sistémica.

**Farmacocinética de la asociación**

No se observa interacción farmacocinética entre el Timolol y el Latanoprost, aunque se observó un incremento de la concentración de Latanoprost Acido en humor acuoso de aproximadamente el doble, luego de 1 a 4 horas de la instalación de la asociación Latanoprost/Timolol en comparación con la concentración que se registra con la monoterapia.

**Posología y Modo de administración:**

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

No debe excederse la administración única diaria, dado que se ha demostrado que el incremento de la dosis diaria, disminuye el efecto reductor de la presión intraocular.

Si se pierde una dosis en el tratamiento deberá continuarse con la dosis siguiente habitual, sin duplicarla. La absorción sistémica se puede reducir mediante la occlusión nasolagomial o cerrando los párpados por 2 minutos tras la instalación de las gotas. La utilización de esta estrategia puede disminuir los efectos adversos sistémicos y aumentar la acción local.

Se recomienda el secado con un pañuelo absorbente de cualquier excedente de producto derramado sobre las mejillas. La instalación de otras gotas oftálmicas requiere un intervalo mínimo de cinco minutos luego de la administración de LOUTEN® T.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula.

Asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Bradicardia sinusl; síndrome del nodo enfermo; bloqueo sinoauricular; bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con el uso de marcapasos; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.

**Advertencias:**

No inyectar. No ingerir. Producto destinado únicamente para uso oftálmico.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Utilizar el producto sólo si el envase se halla intacto.

Mantener el frasco gotero cuidadosamente cerrado.

Use caso de presentarse dolor en el(s) ojo(s) tratado(s), irritación o cambios en la visión, consultar a su médico inmediatamente. Al igual que con otros productos oftálmicos aplicados tópicamente, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. Debido a la presencia del componente beta-adrenérgico (Timolol) se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas como las que se observan con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de los efectos adversos sistémicos luego de la administración tópica de LOUTEN® T es menor de la que se observa cuando se administra de manera sistémica.

**Efectos cardíacos**

La estimulación simpática puede ser esencial para mantener la circulación en personas con disminución de la contractilidad cardíaca y su inhibición por el bloqueante beta-adrenérgico puede precipitar en falla mió severa. En pacientes sin historial de falla cardíaca, la disminución continua del miocardo con agentes beta bloqueantes puede causar falla cardíaca en algunos casos. Al primer signo o síntoma de la misma, LOUTEN® T deberá ser discontinuado.

En pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, LOUTEN® T debe administrarse con precaución debido a su efecto negativo sobre la conductividad eléctrica cardíaca.

En pacientes con antecedentes de cardiopata severa (Enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal o insuficiencia cardíaca) y con una terapia de hipotensora con betabloqueantes, deben vigilarse los posibles signos de una insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia del pulso.

Tras la administración de Timolol, se han notificado reacciones cardíacas y raramente muerte asociada a insuficiencia cardíaca.

**Efectos respiratorios**

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos, se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. LOUTEN® T se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada, y sólo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial.

**Anestesia quirúrgica**

El médico anestesiólogo debe ser informado previo a la cirugía que el paciente este siendo tratado con Timolol. Esto se debe a que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden interferir con la anestesia, por ejemplo, de la adrenalina. Esto puede aumentar el riesgo de la anestesia general en los procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes que estaban siendo tratados con betabloqueantes reportaron hipotensión prolongada y severa durante la Anestesia. También se reportó dificultad en restablecer y mantener el ritmo cardíaco. Por estas razones algunas autoridades recomiendan retirar gradualmente los betabloqueantes previamente a una intervención quirúrgica programada. Durante la cirugía, en caso de ser necesario, se pueden revertir los efectos de estos agentes utilizando dosis suficiente de agonistas adrenérgicos.

**Diabetes/Hipoglucemia**

Los pacientes con diabetes beta-adrenérgicos en pacientes con hipoglucemia espontánea o diabetes, debe realizarse con precaución ya que estos fármacos pueden enmascarar los signos y síntomas de un cuadro de hipoglucemia aguda.

**Hipertriglicidismo**

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos del hipertriglicidismo. Los pacientes con sospecha de padecer tirotoxicos deben evitar el retiro abrupto de los betabloqueantes ya que pueden precipitar una crisis tiroidea.

**Pigmentación del iris**

Los pacientes pueden desarrollar lentamente una pigmentación marrón más acentuada del iris, sin asociación a síntomas o cambios patológicos. Este cambio puede no ser notable durante meses o años. Típicamente la pigmentación marrón alrededor de la zona se extiende lentamente hacia la periferia en los ojos afectados, pero todo el iris o parte de él pueden también tomarse amarrados. Se observó que entre un 16-20% de los pacientes tratados con la combinación Latanoprost/Timolol de referencia durante un año, desarrollaron un incremento en la pigmentación del iris. Este efecto se reportó principalmente en pacientes con iris de color mixto (verde-marrón, amarillo-marrón, celeste/gris-marrón) y se debe a un aumento del contenido de melatina en los melanositos del estroma del iris. Raramente se evidenció en pacientes con ojos de color celeste, gris o marrones homogéneos, luego de dos años de tratamiento con Latanoprost. No se observó acumulación del pigmento en la red trabecular o en otro lugar de la cámara anterior, sin embargo, se recomienda a los pacientes, hasta que se disponga de mayor información acerca del incremento de la pigmentación marrón, ser examinados regularmente y, dependiendo del cuadro clínico, el tratamiento puede ser suspendido si aparece el incremento de la pigmentación. Durante las investigaciones clínicas, el incremento de la pigmentación marrón del iris no continuó progresando después de la suspensión del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente. Ni los nevus, ni las pecas del iris fueron afectados por el tratamiento. Antes de emplear el tratamiento con LOUTEN® T se debe informar al paciente la posibilidad del cambio permanente del color del iris. En caso de tratamiento unilateral puede desarrollarse una heterocromía permanente.

**Cambios en párpados y pestañas**

En el uso de Latanoprost puede observarse oscurecimiento reversible de la piel del párpado. El Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del ojo tratado. Los cambios mencionados incluyen aumento del largo, espesor, pigmentación y numero de pestañas o vello, y el crecimiento desviado de las pestañas. Estos cambios se revertien luego de la discontinuación del tratamiento con LOUTEN® T.

**Precauciones:**

**Trastornos vasculares**

LOUTEN® T debe ser administrado con precaución en pacientes que presenten trastornos vasculares periféricos graves (por ejemplo, formas severas de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

**Enfermedades corneales**

Los bloqueantes beta-adrenérgicos oftálmicos pueden causar sequedad ocular. Pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución al utilizar LOUTEN® T.

**Reacciones anafilácticas o anafilaxis**

Pacientes con historial de atopía o de reacción anafiláctica severa podrían ser más reactivos ante repetidas exposiciones a alérgenos y también podría verse disminuida la respuesta a las dosis usuales de adrenalina para el tratamiento de dichas reacciones anafilácticas mientras estén siendo tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos.

**Desprendimiento coroidal**

Se ha comunicado desprendimiento de coroides con la administración de agentes supresores de la producción de humor acuoso (p.ej. Timolol y Acetazolamida) luego de procedimientos de filtración.

**Otros tipos de glaucoma**

Los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado requieren otras intervenciones terapéuticas además de agentes hipotensores tópicos, ya que el Latanoprost tiene un efecto pequeño o nulo sobre la pupila. LOUTEN® T no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado. No hay experiencia en el uso de LOUTEN® T en glaucoma inflamatorio, neovascular, o crónico de ángulo cerrado, y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes con seudoftaqua y en el glaucoma pigmentario.

**Queratitis herpética**

LOUTEN® T debe administrarse con precaución en pacientes con historial de queratitis herpética y debería evitarse en casos de queratitis herpética activa por el virus Herpes simplex actual y en pacientes con queratitis herpética recurrente asociada al uso de análogos de prostaglandinas.

**Edema macular**

Durante el tratamiento con Latanoprost se reportaron casos de edema macular, incluyendo edema macular cistoides. Estos casos se dieron principalmente en paciente alérgicos, en pacientes pseudotóxicos con una capsula posterior desgarrada del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. LOUTEN® T debe usarse con precaución en estos pacientes.

**Tratamientos concomitantes**

Los pacientes que ya estén siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico sistémico y se les administre LOUTEN® T deben ser monitoreados por la probabilidad de efectos aditivos tanto sobre la presión intraocular como sobre los efectos sistémicos conocidos de los bloqueantes beta-adrenérgicos. No se recomienda el uso contemporáneo de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos, ni de dos prostaglandinas de uso local.

**Inflamación intraocular**

LOUTEN® T debe ser utilizado con precaución en pacientes con historial de inflamación intraocular (iris/uveitis) y no debe ser utilizado en pacientes con una inflamación intraocular activa ya que la reacción inflamatoria puede verse exacerbada.

**Debilidad muscular**

La potenciación en la debilidad muscular ha sido reportada tras el bloqeo beta-adrenérgico, especialmente ciertos signos místenos como diplogía, ptosis y debilidad muscular generalizada. Algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos experimentaron debilidad muscular al administrarse Timolol como terapia betabloqueante.

**Carcinógenesis - Mutagénesis - Trastornos de la Fertilidad**

**Timolol**

En un estudio de dos años de duración el Timolol maleato se administró por vía oral a ratas, provocando un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de ferrocromitosomas suprarrenales en ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica alcanzada luego de la administración de la dosis máxima oftálmica recomendada en humanos). No se observaron diferencias similares en ratas a las que se les administró dosis orales equivalentes a aproximadamente 14.000 veces la dosis oftálmica humana máxima recomendada.

En un estudio de administración oral de Timolol a largo plazo en ratones se produjo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de aparición de tumores benignos y malignos pulmonares, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en ratones hembras al ser expuestas a dosis orales de 50 mg/kg/día, (aproximadamente 71.000 veces la exposición sistémica alcanzada luego de la administración de la dosis máxima oftálmica humana recomendada). Sin embargo, este efecto no se observó con la administración de 5 a 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 a 7.000 veces la concentración sistémica alcanzada luego de la administración de la dosis máxima oftálmica recomendada en humanos, respectivamente). En un estudio subsecuente en ratones hembras, donde se examinó post mortem el útero y los polipos de las mismas, se observó nuevamente, un aumento significativo de la incidencia de tumores pulmonares con el uso de dosis de 500 mg/kg/día. El aumento de la incidencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con la elevación plasmática de prolactina, la cual ocurrió en ratones hembras a las cuales se les administró 500 mg/kg/día de Timolol maleato. Sin embargo, este efecto no se observó al administrarles 5 a 50 mg/kg/día. El aumento en la incidencia de adenocarcinomas mamarios en roedores se asoció con la administración de otros agentes terapéuticos que elevaron la concentración plasmática de prolactina, sin embargo, no se ha establecido correlación entre los niveles de prolactina y la aparición de tumores mamarios en humanos. Además, la administración a mujeres de 50 mg de Timolol maleato (la dosis máxima recomendada en humanos) no produjo cambios significativos en la concentración sérica de prolactina.

Timolol maleato se manifestó libre de potencial mutagénico cuando fue investigado in vivo (ratones) en la prueba de micronúcleos y en el ensayo citogénico (dosis superiores a 800 mg/kg.) y en pruebas in vitro en ensayo de transformación celular neoplásica (hasta100 µ/ml). En el test de Ames las concentraciones más elevadas de Timolol maleato ensayadas, 5.000 a 10.000 mcg/petalo, se asociaron a un aumento estadísticamente significativo de colonias mutantes en una de las cepas utilizadas, TA100 (en 7 repeticiones del ensayo). Sin embargo, no se observó este efecto en las restantes cepas ensayadas. En un ensayo con la cepa TA100 no se estableció relación dosis-respuesta y el cociente del control del ensayo no alcanzó a 2. El cociente z usualmente es considerado como criterio de positividad para el Test de Ames.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas no han demostrado efectos adversos en la fertilidad de las hembras y machos a dosis superiores a 21.000 veces la exposición sistémica provada por la dosis máxima recomendada en oftalmología humana.

**Latanoprost**

Latanoprost no produjo mutagéncio en el test de Ames, en linfoma de ratón o en ensayos de micronúcleos de ratón. Sin embargo, se observaron aberraciones cromosómicas en ensayos in vitro con linfocitos humanos.

No hay evidencias del potencial carcinogénico en ratas o ratones luego de la administración por vía oral de Latanoprost en dosis hasta 170 mg/kg/día (aproximadamente 2800 veces la dosis máxima recomendada en humanos) por 20 o 24 meses, respectivamente. La síntesis de ADN no programada no se observó en ensayos in vitro e in vivo.

Latanoprost no ha tenido efecto negativo sobre la fertilidad de animales machos y hembras.

**Embarazo**

No se han efectuado estudios específicos con LOUTEN® T en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos realizados con Latanoprost muestran una toxicidad en la reproducción. El riesgo potencial en humanos se desconoce. Estudios de teratogenicidad con Timolol maleato en ratones, ratas y conejos en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (7000 veces la concentración sistémica alcanzada luego de la administración de la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos) no demostraron evidencia de malformaciones fetales. A pesar de que se observaron retrasos en la osificación fetal en ratas, no se detectaron efectos adversos durante el desarrollo posnatal.

Dosis de 1000 mg/kg/día (142.000 veces la concentración sistémica alcanzada luego de la administración de la dosis máxima recomendada para humanos) fueron maternotóxicas en ratones y dieron como resultado un mayor número de resorciones fetales. También se observó un aumento de las resorciones fetales en conejos a dosis de 14.000 veces la concentración sistémica alcanzada luego de la administración de la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos, en este caso sin aparente maternotoxicidad. Si se administra LOUTEN® T antes del parto, se habrá de monitorizar estrechamente a los neonatos durante los primeros días de vida. Consecuentemente, LOUTEN® T no debe administrarse durante el embarazo.

**Lactancia**

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

**Uso en pediatría**

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

**Uso en geriatría**

No se han observado diferencias en seguridad o eficacia entre ancianos y pacientes más jóvenes.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

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

**Uso de lentes de contacto**

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas, y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos.

**Contaminación de los productos tópicos oftálmicos**

El producto es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación del pico del frasco gotero, se debe evitar tocar con el envase párpados, pestañas y zonas adyacentes del ojo, o cualquier otra superficie. El manipuleo incorrecto del frasco gotero puede contaminarlo; y luego causar serios daños oculares, con la subsecuente disminución de la visión. El frasco debe cerrarse inmediatamente después de cada instilación.

**Precauciones**

En casos excepcionales en personas con hipersensibilidad al sorbato de potasio, al entrar en contacto con la piel puede aparecer una reacción dérmica fugaz que no requiere tratamiento.

LOUTEN® T contiene Fluojol 40 Aceite de castor hidrogenado, que puede causar reacciones cutáneas. En la actualidad, no hay datos disponibles de seguridad a largo plazo para este excipiente.

**Empleo en deportistas**

LOUTEN® T contiene Timolol, el cual puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

**Capacidad para conducir y usar máquinas**

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

Puede haber efectos aditivos e hipotensión y/o bradicardia marcados cuando se administra Timolol en solución oftálmica conjuntamente con bloqueantes de los canales de Calcio, sustancias que provocan depleción de catecolaminas (como Reserpina), antiarrítmicos (incluyendo Amiodarona), glucosidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina o bloqueantes beta-adrenérgicos.

Se ha informado metabloqueo sistémico potenciado durante el tratamiento combinado de Timolol con inhibidores de la enzima P-450 CYP2D6 (Quinidina, Fluoxetina, Paroxetina).

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipotoglucémico de los agentes antiidiabéticos.

Se reportó ocasionalmente midriasis al usarse betabloqueantes de manera concomitante con adrenalina (epinefrina).

El retiro repetitivo de Clonidina, puede potenciar una reacción hipertensiva al estar utilizando bloqueadores beta-adrenérgicos.

**Reacciones adversas:**

En los datos procedentes de la fase de extensión de los ensayos pivotaes de la combinación de Latanoprost/Timolol, el 16% - 20% de los pacientes tuvieron un aumento de la pigmentación del iris, que puede ser permanente. En un estudio de seguridad abierto de Latanoprost de 5 años de duración, el 33% de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris. El resto de reacciones adversas oculares son, en general, transitorias y ocurren tras la administración de la dosis. En el caso de Latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En el caso del Timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es menor que con la administración sistémica. Las reacciones adversas adicionales que fueron observadas con alguno de los componentes y pueden ocurrir potencialmente con LOUTEN® T son:

**Quelures:** Hiperpigmentación del iris, cambios en las pestañas y en el vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de las pestañas), queratopatia superficial puntateada, edema periorbitario, erusión y edema corneo, triquisis, edema macular (incluyendo edema macular cistíco, membranes reportadas en pacientes alérgicos y pseudotóxicos o en aquellos con factores de riesgo conocidos de edema macular), iris/uveítis, oscurecimiento de la piel de los párpados. Signos y síntomas de inflamación ocular, incluyendo quemazón, picazón, picazón, lagrimeo y enrojecimiento, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, dolor ocular, descargas oculares, disminución de la sensibilidad de la córnea y sequedad ocular, disturbios visuales que incluyen cambios refractivos, diplogía, ptosis; visión borrosa, inyección conjuntival, tinción cornea, sensación de cuerpo extraño, pseudopúgredine, fotofobia, cataratas, disórdenes vasculares de la retina, cataros palpebrales, desprendimiento de coroides después de cirugía de filtración, queratitis herpética, ojo seco, quite de iris, cambios periorbitarios y palpebrales que provocan la profundización del surco del párpado, edema, dolor y entera palpebral.

**Respiratorias:** Asma, exacerbación de asma y disnea. Broncoespasmo (principalmente en paciente con enfermedad broncoespástica preexistente), tos, congestión nasal, infección de las vías aéreas superiores, fiala respiratoria.

**Cardiovasculares:** Bradicardia, arritmia, hipotensión, hipotensión, sincope, bloqueo cardíaco, edema, edema pulmonar, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, paro cardíaco, edema, edema pulmonar, claudicación, fenómeno de Raynaud, enfriamiento de pies y manos, empeoramiento de angina pectoris, angina, angina inestable, dolor de pecho.

**Dérmicas:** Alopecia, proriasis o exacerbación de psoriasis, lupus eritematoso sistémico.

**Hipersensibilidad:** Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito.

**Sistema nervioso /psiquiátricos:** Cefalea, mareos, insomnio, pesadillas, pararestia, somnolencia, cambios del comportamiento, disturbios psiquiátricos (incluyendo depresión, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, pérdida de la memoria).

**Musculares /articulares:** Aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, dolor muscular, artalgia, fatiga, cansancio, fatiga.

**Digestivos:** Náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad bucal, disgeusia, vómitos, dolor abdominal, anorexia.

**Centinourario:** Disfunción sexual, disminución de la libido, fibrosis retrotesticular, enfermedad de Peyronie.

**Endocrinos:** Hipoglucemia.

**Sentidos:** Tininitus.

**Sobredosificación:**

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