

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo Pfizer 50 microgrammi/ml + 5mg/ml, collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene latanoprost 50 microgrammi e timololo maleato 6,8 mg equivalente a timololo 5 mg.

Eccipiente: Benzalconio cloruro 200 microgrammi/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido chiaro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e ipertensione oculare, che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico o agli analoghi delle prostaglandine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia negli adulti (inclusi pazienti anziani):

La terapia raccomandata è una goccia una volta al giorno nell'occhio(i) da trattare.

In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare con la dose successiva, come prescritto. La dose non deve superare una goccia al giorno nell'occhio(i) da trattare.

Modo di somministrazione:

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'instillazione del collirio e possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere il paragrafo 4.4).

Se si usa più di un farmaco oftalmico per uso topico, i farmaci devono essere somministrati almeno cinque minuti l'uno dall'altro.

L'assorbimento sistemico è ridotto tramite occlusione naso lacrimale o chiudendo le palpebre per 2 minuti. Ciò può provocare una diminuzione degli eventi avversi sistemici e un incremento della attività locale.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Latanoprost e Timololo Pfizer nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non è stata dimostrata.

4.3 Controindicazioni

L'uso di Latanoprost e Timololo Pfizer è controindicato nei pazienti affetti da:

- Malattie da reattività delle vie aeree, inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato da pacemaker, insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sistemici:

Come altri agenti oftalmici per uso topico, Latanoprost e Timololo Pfizer viene assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico timololo, si possono verificare le stesse reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse osservate con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella osservata dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Disordini cardiaci:

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, angina di Prinzmetal, insufficienza cardiaca) e ipotensione la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata con attenzione e deve essere presa in considerazione una terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto osservazione per segni di peggioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

In seguito al loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con attenzione nei pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Sono state segnalate a seguito di somministrazione di timololo, reazioni cardiache, e, raramente, il decesso in associazione a insufficienza cardiaca.

Disordini vascolari:

Pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici (es. forme gravi di malattia o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Disordini respiratori:

Sono state segnalate a seguito di somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici, reazioni respiratorie, incluso il decesso causato da broncospasmo in pazienti con asma. Latanoprost e Timololo Pfizer deve essere usato con cautela in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve/moderata (BPCO) e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Ipoglicemia/diabete:

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o a pazienti con diabete labile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

Malattie della cornea:

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. I pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti:

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti conosciuti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando il timololo è somministrato a pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante per via sistemica. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. Non è raccomandato l'uso topico di due beta-bloccanti (vedere il paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche:

Durante il trattamento con beta-bloccanti, pazienti con un'anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più reattivi ad una continua esposizione con tali allergeni e non rispondere alle dosi usuali di adrenalina usate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco coroidale:

Con la somministrazione di farmaci inibenti la produzione dell'acqueo (es. timololo, acetazolamide) è stato segnalato distacco coroidale dopo procedure chirurgiche di filtrazione.

Anestesia chirurgica:

Preparazioni oftalmiche di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-bloccanti ad es. dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente riceve il timololo.

Terapia concomitante:

Timololo può interagire con altri farmaci, vedere il paragrafo 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

Non è raccomandato l'uso topico di due beta-bloccanti o di due prostaglandine.

Effetti oculari:

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone nell'iride. Similmente all'esperienza con latanoprost gocce oftalmiche, nel 16-20% di tutti i pazienti trattati con Latanoprost e Timololo Pfizer per un periodo superiore ad un anno è stata osservata un'aumentata pigmentazione dell'iride (basata su fotografie). Questo effetto è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, ad es. verde-marrone, giallo-marrone o blu/grigio-marrone, ed è dovuto ad un aumento del contenuto di melanina nei melanociti dello stroma dell'iride.

Tipicamente la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può scurirsi tutta l'iride o una parte di essa. Questa alterazione si è riscontrata solo raramente in pazienti con occhi di colore omogeneo blu, grigio, verde o marrone durante studi clinici con latanoprost in due anni di trattamento.

Il cambiamento di colore dell'iride avviene lentamente e può non essere evidente per parecchi mesi o anni e non è stato associato ad alcun sintomo o alterazioni patologiche.

Dopo la sospensione del trattamento, non si è riscontrata un'ulteriore iperpigmentazione marrone dell'iride, ma il cambiamento di colore ottenuto può essere permanente.

Nevi o areole di normale iperpigmentazione dell'iride non sono stati influenzati dal trattamento.

Non è stato osservato accumulo di pigmento nel trabecolato sclero-corneale o in altre parti della camera anteriore, ma i pazienti devono essere controllati sistematicamente e, in base alla situazione clinica, il trattamento può essere sospeso se si verificasse un aumento della pigmentazione dell'iride.

Prima dell'inizio del trattamento i pazienti devono essere informati della possibilità di un cambiamento del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare un'eterocromia permanente.

Non esiste esperienza documentata, circa l'utilizzo di latanoprost in presenza di glaucoma infiammatorio, neovascolare, ad angolo chiuso cronico o congenito, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario. Latanoprost non ha alcuno o lievi effetti sulla pupilla, ma non si ha alcuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Quindi, si deve usare cautela nell'impiego di Latanoprost e Timololo Pfizer in queste circostanze, finché non sarà ottenuta ulteriore esperienza.

Il latanoprost deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica e deve essere evitato nei casi di cheratite da herpes simplex in fase attiva e nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente associata in modo specifico agli analoghi delle prostaglandine.

Durante il trattamento con il latanoprost è stato segnalato edema maculare, incluso edema maculare cistoide. Questi eventi si sono verificati soprattutto in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con la rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati di edema maculare. In questi pazienti Latanoprost e Timololo Pfizer deve essere usato con cautela.

Uso di lenti a contatto:

Latanoprost e Timololo Pfizer contiene benzalconio cloruro che viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. E' stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare ed un'alterazione delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Latanoprost e Timololo Pfizer frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Poiché le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro, queste devono essere rimosse prima dell'applicazione di Latanoprost e Timololo Pfizer, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con Latanoprost e Timololo Pfizer collirio soluzione.

Sono stati riportati casi di innalzamento paradossale della pressione intraoculare in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto la somministrazione di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine non è raccomandata.

C'è la possibilità di effetti additivi quali ipotensione, e/o bradicardia marcata quando soluzioni oftalmiche di beta-bloccanti sono somministrate in concomitanza a calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

Durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti conosciuti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando Latanoprost e Timololo Pfizer è somministrato a pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante orale, e non è raccomandato l'uso topico di due o più beta-bloccanti.

Occasionalmente è stata riportata midriasi quando i beta-bloccanti oftalmici sono stati somministrati insieme all'adrenalina (epinefrina).

La reazione ipertensiva all'improvvisa eliminazione della clonidina può essere potenziata quando si assumono beta-bloccanti.

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico degli antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Latanoprost:

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso di latanoprost in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

Timololo:

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina durante la somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, nel neonato sono stati osservati segni e sintomi del blocco dei ricettori beta (es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori ed ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. In caso di somministrazione di Latanoprost e Timololo Pfizer fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita. Di conseguenza Latanoprost e Timololo Pfizer non deve essere usato in gravidanza (vedere il paragrafo 5.3).

Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche del timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Il latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno. Latanoprost e Timololo Pfizer non deve quindi essere usato nelle donne che allattano.

Fertilità

Studi nei ratti hanno dimostrato che il latanoprost non ha effetto sulla fertilità maschile o femminile. Il timololo nei ratti non ha mostrato effetti sulla fertilità nel maschio e nella femmina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'instillazione di collirio può causare un annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari fino a quando questo effetto non sia risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Per quanto concerne il latanoprost, la maggioranza degli effetti indesiderati riguarda il sistema oculare. Nei risultati della fase di estensione degli studi clinici principali di Latanoprost e Timololo Pfizer, nel 16-20% dei pazienti è stato riscontrato un aumento della pigmentazione dell'iride, che può risultare permanente. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato la pigmentazione dell'iride (vedere il paragrafo 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si manifestano alla somministrazione della dose. Per il timolo, gli effetti indesiderati più gravi sono di tipo sistemico e includono bradicardia, aritmia, scompenso cardiaco congestizio, broncospasmo e reazioni allergiche.

Come accade con altri farmaci oftalmici applicati topicamente, timololo può essere assorbito sistemicamente. Di conseguenza, le stesse reazioni indesiderate rilevabili a seguito di somministrazione sistemica di agenti beta-bloccanti possono manifestarsi con la somministrazione topica. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate di seguito includono reazioni osservate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Gli effetti indesiderati correlati al trattamento e riportati negli studi clinici con Latanoprost e Timololo Pfizer, collirio soluzione sono elencati di seguito.

Gli eventi avversi sono classificati per frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea.

Patologie dell'occhio

Molto comune: aumento della pigmentazione dell'iride.

Comune: irritazione oculare (incluso dolore puntorio, bruciore e prurito), dolore oculare.

Non comune: iperemia oculare, congiuntivite, visione offuscata, aumento della lacrimazione, blefarite, disturbi corneali.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea, prurito.

Sono stati segnalati ulteriori eventi avversi legati all'uso dei singoli componenti di Latanoprost e Timololo Pfizer sia negli studi clinici, sia nelle segnalazioni spontanee, sia nella letteratura disponibile.

Per latanoprost, questi sono:

Infezioni ed infestazioni

Cheratite erpetica.

Patologie del sistema nervoso

Capogiri.

Patologie dell'occhio

Cambiamenti delle ciglia e della peluria (aumento nell'allungamento, nell'ispessimento, nella pigmentazione e nell'infoltimento). Erosione epiteliale puntata, edema periorbitale, iriti/uveiti, edema maculare (in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati per edema maculare). Secchezza oculare, cheratite, edema corneale e erosioni, alterato orientamento delle ciglia talvolta risultante in irritazione oculare, ciste dell'iride.

Patologie cardiache

Peggioramento dell'angina in pazienti con patologia preesistente, palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Asma, esacerbazione dell'asma, dispnea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Incurimento della cute palpebrale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Dolore articolare, dolore muscolare.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dolore toracico.

Per il timololo questi sono:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata o generalizzata, prurito, reazioni anafilattiche.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Insonnia, depressione, incubi, perdita di memoria.

Patologie del sistema nervoso

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi della miastenia grave, capogiri, parestesia, cefalea.

Patologie dell'occhio

Segni e sintomi di irritazione oculare (es. bruciore, pizzicore, prurito, lacrimazione, arrossamento), blefarite, cheratite, visione offuscata e distacco coroidale a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4), diminuzione della sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione della cornea, ptosi, diplopia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito.

Patologie cardiache

Bradycardia, dolore toracico, palpitazione, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, sensazione di freddo alle mani e ai piedi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (particolarmente in pazienti con broncospasmo pre-esistente), dispnea, tosse.

Patologie gastrointestinali

Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alopecia, eruzione psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Disfunzione sessuale, riduzione della libido.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Astenia/affaticamento.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con Latanoprost e Timololo Pfizer nell'uomo.

I sintomi da sovradosaggio di timololo per via sistemica sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo e arresto cardiaco. Se si verificano tali sintomi, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Gli studi hanno evidenziato che il timololo non si dializza prontamente.

A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale non si conoscono altri effetti indesiderati oculari o sistemici in caso di sovradosaggio di latanoprost.

In caso di ingestione accidentale per via orale di latanoprost possono essere utili le seguenti informazioni:

Trattamento: Lavanda gastrica se necessario. Trattamento sintomatico. Latanoprost è ampiamente metabolizzato durante il primo passaggio nel fegato.

L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg in volontari sani non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolore addominale, vertigini, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Questi eventi sono stati lievi o moderati in intensità e si sono risolti senza alcun trattamento, entro 4 ore dal termine dell'infusione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, sostanze beta-bloccanti, timololo, associazioni
Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

Latanoprost e Timololo Pfizer è composto da: latanoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata (PIO) con meccanismi d'azione diversi e l'effetto combinato porta a una maggiore diminuzione della PIO rispetto ai componenti somministrati singolarmente.

Il latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$, è un'agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la PIO aumentando il deflusso dell'umore acqueo. Il meccanismo d'azione principale consiste nell'aumento del deflusso uveosclerale. E' stato inoltre riportato nell'uomo un aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso trabecolare). Il latanoprost non ha un effetto significativo sulla produzione di umore acqueo, sulla barriera emato-acquosa o sulla circolazione sanguigna intraoculare. Dall'angiografia con fluoresceina risulta che il trattamento cronico con latanoprost negli occhi di scimmie che abbiano subito l'estrazione, con tecnica extracapsulare, del cristallino non ha effetti sui vasi sanguigni della retina. Latanoprost non ha indotto perdita di fluoresceina nel segmento posteriore di occhi umani pseudofachici durante un trattamento a breve termine.

Il timololo è un farmaco bloccante i recettori beta-1 e beta-2 adrenergici (non selettivo) privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di effetto sedativo diretto a livello del miocardio e di attività di stabilizzante di membrana. Il timololo abbassa la PIO diminuendo la formazione di acqueo nell'epitelio ciliare.

L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile l'inibizione dell'aumentata sintesi di AMP ciclico causata da stimolazione endogena beta-adrenergica. Non è stato riscontrato che timololo influisca in modo significativo sulla permeabilità della barriera emato-acquosa a proteine plasmatiche. Nei conigli, in trattamento cronico, timololo si è dimostrato inefficace sul flusso ematico oculare regionale.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

In studi di "dose finding", Latanoprost e Timololo Pfizer collirio soluzione, ha portato a diminuzioni significativamente più elevate della PIO media diurna rispetto a latanoprost e a timololo somministrati una volta al giorno in monoterapia.

In due studi clinici controllati a 6 mesi in doppio cieco sono stati paragonati gli effetti di riduzione della PIO di Latanoprost e Timololo Pfizer con quelli della monoterapia con latanoprost e timololo in pazienti con una PIO di almeno 25 mmHg o più elevata. Dopo un periodo di "run-in" di 2-4 settimane con timololo (diminuzione media di 5 mmHg di PIO dall'arruolamento) sono state osservate ulteriori riduzioni della PIO media diurna di 3,1, 2,0 e di 0,6 mmHg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con Latanoprost e Timololo Pfizer collirio, soluzione latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di abbassamento della PIO con Latanoprost e Timololo Pfizer collirio soluzione è stato mantenuto nei 6 mesi di estensione in aperto di questi studi.

I dati esistenti suggeriscono che la somministrazione alla sera può essere più efficace nella riduzione della PIO rispetto alla somministrazione al mattino. Tuttavia, quando si valuta se raccomandare la somministrazione al mattino o alla sera, si deve considerare in modo adeguato lo stile di vita del paziente e la probabilità che si attenga a quanto raccomandato.

In caso di insufficiente efficacia della combinazione fissa, si deve considerare che i risultati di studi clinici mostrano come la somministrazione non fissa di timololo e di latanoprost una volta al giorno può comunque essere efficace.

L'inizio d'azione di Latanoprost e Timololo Pfizer si osserva entro un'ora e l'effetto massimo si verifica entro 6-8 ore. Si è riscontrato che un adeguato effetto di riduzione della PIO è presente fino a 24 ore dalla somministrazione dopo ripetuti trattamenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Latanoprost

Latanoprost è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, ma che nella cornea dopo idrolisi enzimatica in acido, diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea. Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo, circa 15-30 ng/ml, viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica di latanoprost da solo. Dopo instillazione locale nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre.

La forma acida di latanoprost ha una clearance plasmatica di 0,40 l/h/kg e un basso volume di distribuzione, 0,16 l/kg, con una breve emivita plasmatica, 17 minuti. Dopo somministrazione oculare topica la biodisponibilità sistemica della forma attiva di latanoprost è del 45%. La forma attiva di latanoprost si lega alle proteine plasmatiche per l'87%.

La forma acida di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo principale avviene nel fegato. Studi nell'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, (1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor), non esercitano alcuna, o solo una moderata, attività biologica e sono escreti soprattutto nell'urina.

Timololo

Si raggiunge la massima concentrazione di timololo nell'umore acqueo dopo circa un'ora dalla somministrazione topica di gocce oculari. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e la massima concentrazione plasmatica di 1 ng/ml si raggiunge 10-20 minuti dopo la somministrazione topica giornaliera di una goccia di collirio per ogni occhio (300 microgrammi/giorno). L'emivita plasmatica di timololo è di circa 6 ore. Il timololo è metabolizzato principalmente nel fegato. I metaboliti sono escreti nelle urine con parte di timololo non modificato.

Latanoprost e Timololo Pfizer

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra latanoprost e timololo, sebbene vi sia un aumento di circa due volte della concentrazione della forma acida di latanoprost nell'umore acqueo da 1 a 4 ore dopo la somministrazione di Latanoprost e Timololo Pfizer collirio, soluzione, rispetto alla monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è ben stabilito. Non si sono osservati eventi avversi oculari o sistemici nei conigli trattati per via topica con l'associazione fissa o con le soluzioni oftalmiche latanoprost e timololo somministrate contemporaneamente. Studi di sicurezza farmacologica, di genotossicità e di carcinogenesi condotti con ognuno dei componenti non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. Il latanoprost non influenza la cicatrizzazione della ferita corneale nell'occhio del coniglio, mentre il timololo inibisce questo processo nell'occhio del coniglio e della scimmia quando è somministrato più di una volta al giorno.

Il latanoprost non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile né è stato stabilito alcun potenziale teratogeno nei ratti e nei conigli. Nel ratto non è stata riscontrata tossicità embrionale con dosi fino a 250 microgrammi/kg/die per via endovenosa. Tuttavia nei conigli a dosi somministrate per via endovenosa di 5 microgrammi/kg/die (circa 100 volte la dose clinica) e oltre, il latanoprost ha causato tossicità embrionale e fetale caratterizzata dall'aumento dell'incidenza del ritardo nel riassorbimento, e dell'aborto e dalla riduzione del peso fetale. Il timololo non ha evidenziato effetti sulla fertilità maschile e femminile nei ratti né potenziale teratogeno nei topi, ratti e conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico anidro
Acido cloridrico soluzione (per l'aggiustamento del pH a 6,0)
Sodio idrossido soluzione (per l'aggiustamento del pH a 6,0)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno mostrato che quando colliri contenenti tiomersal sono mescolati a latanoprost si forma un precipitato. Se tali farmaci sono usati in concomitanza a Latanoprost e Timololo Pfizer, il collirio deve essere somministrato con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C)

Dopo prima apertura: non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Usare il farmaco entro 4 settimane (vedere il paragrafo 6.3)

Tenere il flacone nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in LDPE (5 ml) e applicatore contagocce (contagocce a beccuccio), tappo a vite in HDPE con chiusura di sicurezza in LDPE.

Ogni flacone contiene 2,5 ml di soluzione per gocce oculari.

Latanoprost e Timololo Pfizer collirio, soluzione è disponibile nelle seguenti confezioni: 1 flacone da 2,5 ml, 3 flaconi da 2,5 ml e 6 flaconi da 2,5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il tappo a vite con chiusura di sicurezza deve essere tolto prima dell'uso.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040931014/M – Latanoprost e Timilolo Pfizer, “50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 1 flacone in LDPE da 2,5 ml

AIC n. 040931026/M – Latanoprost e Timilolo Pfizer, “50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 3 flaconi in LDPE da 2,5 ml

AIC n. 040931038/M – Latanoprost e Timilolo Pfizer, “50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 6 flaconi in LDPE da 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/09/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2012