

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Droplacomb 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene latanoprost 50 microgrammi e timololo maleato 6,83 mg equivalente a timololo 5 mg.

Eccipienti con effetti noti: benzalconio cloruro, sodio fosfato monobasico monoidrato e sodio fosfato bibasico eptaidrato.

Contiene 0,412 mg/ml di benzalconio cloruro, soluzione 50%.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

La soluzione si presenta trasparente e incolore, inodore e priva di particelle visibili.

pH 5,5-6,5

Osmolarità 260-320 mOsm/hg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dose raccomandata negli adulti (inclusi pazienti anziani):

La terapia raccomandata è di 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.

Somministrazione:

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

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

L'occlusione del dotto nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti riduce l'assorbimento sistemico. Questo può determinare una diminuzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività localizzata.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Non sono state accertate la sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Droplacomb è controindicato in pazienti con:

- Malattia reattiva delle vie respiratorie, compresa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.

- Bradicardia del seno, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker.

Insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno.

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri beta-bloccanti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti oculari

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone dell'iride. Similmente all'esperienza con latanoprost collirio, nel 16-20% di tutti i pazienti trattati con latanoprost e timololo per un periodo massimo di un anno è stata osservata una aumentata pigmentazione dell'iride (basata su fotografie). Questo effetto è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, ovvero verde-marrone, giallo-marrone o blu/grigio-marrone, ed è dovuto ad un aumento della melanina nei melanociti dello stroma dell'iride. Di solito la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma tutta l'iride o settori di essa possono diventare di colore tendente al marrone. In studi clinici con latanoprost effettuato su pazienti con occhi di colore omogeneo blu, grigio, verde o marrone, il cambiamento è stato riscontrato solo di rado durante i 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.

Né nevi né areole dell'iride sono stati influenzati dal trattamento.

Non è stato evidenziato 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 ad angolo chiuso cronico, infiammatorio, neovascolare o congenito, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario. Latanoprost non ha alcun effetto o scarsi effetti sulla pupilla, ma non si ha alcuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Quindi si deve prestare cautela nell'impiego di Droplacomb in queste circostanze, finché la casistica non sarà ulteriormente ampliata.

Durante il trattamento con latanoprost è stato riportato 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 per l'edema maculare.

In questi pazienti, Droplacomb deve essere usato con cautela.

Malattie della cornea

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

Distacco della coroide

È stato segnalato distacco della coroide associato alla somministrazione di terapia di soppressione dell'umor acqueo (es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Effetti sistemici

Analogamente ad altri farmaci oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito per via sistemica. In considerazione del componente beta-adrenergico timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e di altro genere, che si manifestano con i bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse al farmaco sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore a quella che si osserva con la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere Paragrafo 4.2.

Reazioni anafilattiche

Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopica o di grave reazione anafilattica ad una grande varietà di allergeni possono essere più reattivi all'esposizione ripetuta a tali allergeni e non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usata per trattare le reazioni anafilattiche.

Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, il trattamento con beta-bloccanti deve essere valutato attentamente e deve essere preso in considerazione l'uso di una terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per individuare la presenza di segni di deterioramento di tali malattie e l'insorgenza di reazioni avverse.

In considerazione del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati solo con cautela ai pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

In seguito alla somministrazione di timololo maleato sono state segnalate reazioni cardiache, inclusa, raramente, morte associata ad insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi/problemi circolatori periferici (ovvero forme gravi di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state segnalate reazioni respiratorie, compreso decesso dovuto a broncospasmo, in pazienti asmatici dopo la somministrazione di alcuni beta-bloccanti per uso oftalmico.

Droplacomb deve essere usato con cautela in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il possibile beneficio supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

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

Ipertiroidismo

I beta-bloccanti possono mascherare anche i segni di ipertiroidismo.

Anestesia chirurgica

I preparati beta-bloccanti per uso oftalmico possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando un paziente è in trattamento con latanoprost e timololo.

Altri beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti di beta-blocco sistemico possono essere accentuati quando timololo viene somministrato a pazienti già trattati con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso di due bloccanti beta-adrenergici per uso topico non è raccomandato (vedere Paragrafo 4.5).

Timololo può interagire con altri farmaci, vedere Paragrafo 4.5.

Sospensione della terapia:

In alcuni pazienti, dopo somministrazione di beta-bloccanti per via sistemica in corso di anestesia, è stata osservata una ipotensione grave e prolungata. Quindi, prima di un intervento chirurgico programmato, è raccomandata una sospensione graduale.

Come per i beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione di colliri contenenti timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Uso di lenti a contatto

Droplacomb contiene benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può portare irritazione oculare e alterazione del colore delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Droplacomb frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro e devono essere rimosse prima dell'instillazione di Droplacomb ma possono essere reinserite dopo 15 minuti (vedere Paragrafo 4.2).

Droplacomb contiene benzalconio cloruro, Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, Disodio fosfato anidro (tampone fosfato).

Benzalconio cloruro: questo medicinale contiene 0,01 mg di benzalconio cloruro per dose, equivalente a 0,01 mg/volume goccia (pari a 0.0265 ml):

- **Sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio fosfato anidro (tampone fosfato):** molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione di latanoprost e timololo con altri farmaci.

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

Sono stati riferiti episodi occasionali di midriasi dovuta all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

Esiste il potenziale di effetti additivi che causano ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione di beta-bloccanti per uso oftalmico viene somministrata in concomitanza con formulazioni orali di calcio-antagonisti, bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (compreso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

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

Durante il trattamento di associazione con inibitori del CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stata segnalata l'accentuazione del beta-blocco sistemico (es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

I beta-bloccanti possono aumentare l'effetto ipoglicemico degli agenti antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare i segni e sintomi di ipoglicemia (vedere Paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

GRAVIDANZA

Latanoprost:

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di latanoprost nelle donne in stato di gravidanza. Studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere Paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Timololo:

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di timololo nelle donne in stato di gravidanza. Timololo non deve essere usato in gravidanza, se non chiaramente indicato.

Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere Paragrafo 4.2.

Gli studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti di malformazione ma mostrano un rischio di ritardo della crescita intrauterina in caso di somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, si sono osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, difficoltà respiratoria e ipoglicemia) nel neonato quando alla madre sono stati somministrati beta-bloccanti fino al parto. Se Droplacomb viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere monitorato attentamente durante i primi giorni di vita.

Di conseguenza, Droplacomb non deve essere usato in gravidanza (vedere Paragrafo 5.3).

ALLATTAMENTO

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di timololo nel collirio, è improbabile che nel latte siano presenti quantità sufficienti a indurre sintomi clinici di beta-blocco nel lattante. A causa delle potenziali reazioni indesiderate serie causate dal timololo in bambini allattati al seno, si deve decidere se sospendere il farmaco o l'allattamento, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre (vedere Paragrafo 4.3).

Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere Paragrafo 4.2.

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno. Droplacomb non deve essere quindi usato dalle donne che allattano al seno.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti del Droplacomb sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che possono insorgere disturbi visivi occasionali inclusi variazione della rifrazione, diplopia, ptosi, frequenti episodi di lieve e transitoria visione offuscata e episodi occasionali di capogiro e affaticamento che possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e/o usare macchinari.

Fino a che tale problema non viene risolto, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per latanoprost, la maggior parte degli effetti indesiderati riguarda il sistema oculare. I dati relativi alla fase di prolungamento degli studi pilota di latanoprost e timololo indicano aumento della pigmentazione dell'iride - che può risultare permanente - nel 16-20% dei pazienti. In uno studio di 5 anni, condotto in aperto sulla sicurezza di latanoprost, nel 33% dei pazienti si è manifestata pigmentazione dell'iride (vedere Paragrafo 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si manifestano alla somministrazione della dose. Per quanto riguarda timololo, gli eventi avversi più gravi sono di natura sistemica, inclusi bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, broncospasmo e reazioni allergiche.

Gli effetti indesiderati correlati al trattamento osservati negli studi clinici con latanoprost e timololo sono elencati di seguito.

Gli eventi avversi sono classificati in base alla frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

CLASSIFICAZIONE	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)
ORGANO-SISTEMICA					

Patologie del sistema nervoso			Cefalea		
Patologie dell'occhio	Aumentata pigmentazione dell'iride	Irritazione oculare (fra cui dolore puntorio, bruciore e prurito, sensazione di corpo estraneo), dolore oculare	Iperemia oculare, congiuntivite, visione offuscata, aumento della lacrimazione, blefarite, disturbi della cornea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, prurito		

Studi clinici, segnalazioni spontanee o la documentazione disponibile riportano anche altri effetti indesiderati relativi a ciascuno dei singoli componenti contenuti in latanoprost e timololo 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione.

Per latanoprost, sono:

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso:

Capogiro.

Patologie dell'occhio:

Alterazioni delle ciglia e della peluria (allungamento, ispessimento, aumentata pigmentazione e infoltimento), *erosione epiteliale punctata*, edema periorbitale, irite/uveite, edema maculare (in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore della lente o in pazienti con fattori di rischio noti per l'edema maculare), secchezza oculare, cheratite, edema ed erosioni della cornea, cisti dell'iride, pseudopemfigoide della congiuntiva oculare, alterato orientamento delle ciglia che può portare talvolta ad irritazione oculare.

Patologie cardiache:

Angina, aggravamento dell'angina in pazienti con patologia pre-esistente, angina instabile, 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.

Analogamente ad altri farmaci oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse al farmaco sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore a quella che si osserva con la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse segnalate comprendono reazioni osservate con la classe dei beta-bloccanti per uso oftalmico.

Con i beta-bloccanti per uso oftalmico si sono osservate altre reazioni avverse che possono manifestarsi con Droplacomb.

Per timololo, sono:

Patologie del sistema immunitario:

Reazioni allergiche sistemiche compresi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica, lupus eritematoso sistemico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Ipoglicemia, iperglicemia, mascheramento dei segni e sintomi di ipoglicemia in diabetici insulino dipendenti.

Disturbi psichiatrici:

Insomnia, depressione, incubi, perdita di memoria.

Patologie del sistema nervoso:

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumenti dei segni e dei sintomi di miastenia grave, capogiro, parestesia e cefalea.

Patologie dell'occhio:

Segni e sintomi di irritazione oculare (ad es. bruciore e dolore puntorio, prurito, lacrimazione rossore) congiuntivite, blefarite, cheratite, visione offuscata, erosione corneale, diminuita sensibilità corneale e secchezza oculare. Disturbi visivi, incluse variazioni di rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), diplopia, ptosi, distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedere Paragrafo 4.4).

Casi di calcificazione corneale sono stati riportati molto raramente in associazione con l'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee significativamente danneggiate.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Tinnito.

Patologie cardiache:

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

Patologie vascolari:

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi, claudicatio.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con malattia broncospastica pre-esistente), insufficienza respiratoria, 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, artralgia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Disfunzione sessuale (ad es. impotenza), riduzione della libido, Malattia di Peyronie.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Astenia/affaticamento.

Esami diagnostici

Cambiamenti clinicamente importanti nei parametri standard di laboratorio sono stati raramente associati con la somministrazione orale del timololo maleato. Si sono verificati lievi aumenti dell'azotemia, del potassio sierico e dell'acido urico, dei trigliceridi e minime diminuzioni dell'emoglobina, dell'ematocrito e del colesterolo HDL; tali variazioni non sono state ingravescenti o associate a manifestazioni cliniche.

Effetti indesiderati potenziali

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici con il timololo dopo somministrazione sistemica possono essere considerati potenziali effetti indesiderati del timololo per uso oftalmico (fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche dei prodotti a base di timololo per uso sistemico).

Effetti indesiderati senza correlazione causale nota

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate, ma una relazione causale alla terapia con timololo maleato non è stata stabilita: edema maculare cistoide afachico, congestione nasale, effetti sul S.N.C. (es. cambiamenti comportamentali che includono confusione, allucinazioni, ansia, disorientamento, nervosismo, sonnolenza ed altri disturbi psichici), ipertensione, fibrosi retroperitoneale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con latanoprost e timololo 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 timololo non si dializza rapidamente.

A parte irritazione oculare e iperemia congiuntivale non si conoscono altri effetti indesiderati oculari o sistemici in caso di sovradosaggio con 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 una dose di 5,5-10 microgrammi /kg ha causato nausea, dolori addominali, capogiro, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Questi eventi, lievi o moderati, si sono risolti senza alcun trattamento, entro 4 ore dal termine dell'infusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Oftalmologici - sostanze beta-bloccanti - timololo, associazioni.

Codice ATC: S01ED51

Meccanismo di azione

Droplacomb è composto da due componenti: 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 a ciascun componente somministrato singolarmente.

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. È stato inoltre riportato nell'uomo un aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso trasecolare). Latanoprost non ha alcun effetto significativo sulla produzione di umore acqueo, sulla barriera emato-acquosa o sulla circolazione sanguigna intraoculare. Il trattamento cronico con latanoprost nell'occhio della scimmia, dopo estrazione extracapsulare del cristallino, non ha influenzato il circolo ematico retinico come verificato mediante fluoroangiografia. Latanoprost, durante trattamenti a breve termine, non ha indotto diffusione di fluoresceina nel segmento posteriore in occhi umani pseudofachici.

Timololo è un farmaco bloccante i recettori beta-1 e beta-2 adrenergici (non selettivo) privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, come pure di effetto sedativo diretto a livello del miocardio e di attività di stabilizzante di membrana. Timololo riduce la PIO diminuendo la formazione di umore acqueo nell'epitelio ciliare. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile l'inibizione della 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.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

In studi di definizione della dose, latanoprost e timololo hanno 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 ben controllati, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, sono stati paragonati gli effetti di riduzione della PIO determinati da latanoprost e timololo 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione con quelli determinati dalla 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 della PIO dall'arruolamento) sono state osservate ulteriori riduzioni della PIO media diurna di 3,1, 2,0 e 0,6 mmHg dopo 6 mesi di trattamento, rispettivamente con latanoprost e timololo 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di riduzione della PIO con latanoprost e timololo è stato mantenuto nei 6 mesi di estensione in aperto di questi studi.

Le informazioni disponibili indicano che la somministrazione serale può essere più efficace di quella del mattino nella riduzione della PIO. Tuttavia, qualora venga indicato uno schema di somministrazione, serale o mattutina, si deve tenere in debita considerazione lo stile di vita del paziente e la sua probabile conformità al trattamento.

Va tenuto presente che in caso di una scarsa efficacia con la terapia in associazione fissa, i risultati di alcuni studi indicano che l'uso di somministrazione in associazione non fissa di timololo due volte al giorno e latanoprost una volta al giorno può essere ancora efficace.

L'inizio dell'azione di Drolacomb 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 l'idrolisi esterasica nella forma acida, diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e viene interamente idrolizzato durante il passaggio nell'umore acqueo. 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 in monoterapia. 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, di 17 minuti. Dopo somministrazione oculare topica la biodisponibilità sistemica della forma attiva di latanoprost è di 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 collirio. 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. Timololo è metabolizzato principalmente nel fegato. I metaboliti sono escreti nelle urine con parte di timololo non modificato.

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

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 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, rispetto alla monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è ben stabilita. 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. Latanoprost non influenza la cicatrizzazione della ferita corneale nell'occhio del coniglio, mentre timololo inibisce questo processo nell'occhio del coniglio e della scimmia quando è somministrato più di una volta al giorno.

Studi nell'animale hanno dimostrato che latanoprost non ha alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile nel ratto e non è stato stabilito alcun potenziale teratogeno nel ratto e nel coniglio. Nel ratto non è stata riscontrata tossicità embrionale con dosi fino a 250 microgrammi/kg/die per via endovenosa. Tuttavia, nel coniglio a dosi somministrate per via endovenosa di 5 microgrammi/kg/giorno (circa 100 volte la dose clinica) e oltre, latanoprost ha causato tossicità embrionale e fetale, caratterizzata dall'aumentata incidenza del ritardo nel riassorbimento, aborto e da peso fetale ridotto. Timololo non ha evidenziato effetti sulla fertilità maschile o femminile nel ratto né potenziale teratogeno nel topo, ratto e coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio fosfato anidro
Benzalconio cloruro
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno dimostrato che si forma un precipitato se il collirio contenente tiomersal viene mescolato con latanoprost 50 microgrammi/ml collirio, soluzione. Se usato in concomitanza a latanoprost e timololo 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, il collirio contenente tiomersal deve essere somministrato con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 3 anni

Validità dopo la prima apertura: 28 giorni

Condizioni di conservazione del prodotto dopo la prima apertura: vedere Paragrafo 6.4.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 15/12/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Conservare il flacone nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Condizioni di conservazione del prodotto dopo la prima apertura: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Utilizzare entro 4 settimane.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in LDPE, con applicatore contagocce in LDPE e tappo di sicurezza trasparente in PP.

Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio, soluzione.

Confezioni:

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco

Viale Amelia 70, 00181

Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042020014 - "50 MICROGRAMMI/ML + 5 MG/ML COLLIRIO SOLUZIONE" 1 FLACONE IN LDPE DA 2,5ML

042020026 - "50 MICROGRAMMI/ML + 5 MG/ML COLLIRIO SOLUZIONE" 3 FLACONI IN LDPE DA 2,5ML

042020038 - "50 MICROGRAMMI/ML + 5 MG/ML COLLIRIO SOLUZIONE" 6
FLACONI IN LDPE DA 2,5ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 9 Ottobre 2012

Data del Rinnovo più recente: 2 Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco