

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo Teva Italia 50 microgrammi/ml e 5 mg/ml collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: benzalconio cloruro 0,2 mg/ml.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido trasparente incolore.

pH 5,5-6,5; osmolalità 270-330 mOsmol/kg

### 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

##### Posologia

*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.

*Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

### Modo di 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 medicinale oftalmico per uso topico, i medicinali devono essere somministrati con almeno cinque minuti di differenza l'uno dall'altro.

Con l'occlusione naso-lacrimale o con la chiusura delle palpebre per 2 minuti si riduce l'assorbimento sistemico. Questo comporta una riduzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività locale.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di Latanoprost/timololo è controindicato nei pazienti affetti da:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave;
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker, insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, latanoprost/timololo è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico timololo, si possono verificare le stesse reazioni avverse cardiovascolari e polmonari e di altro tipo osservate con i bloccanti sistemici beta-adrenergici.

L'incidenza delle reazioni avverse a seguito della somministrazione topica per via oftalmica è inferiore a quella associata a somministrazione sistemica. Per la riduzione dell'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

#### Patologie cardiache

In pazienti affetti da patologie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti affetti da patologie cardiovascolari devono essere tenuti in osservazione per segni di deterioramento di tali patologie e di reazioni avverse.

Considerato l'effetto negativo prodotto sul tempo di conduzione, i betabloccanti devono essere prescritti solo con particolare cautela a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

In seguito alla somministrazione di timololo sono state riportate reazioni cardiache e, raramente, il decesso in associazione a insufficienza cardiaca.

#### Patologie vascolari

I pazienti affetti da patologie/disturbi gravi del sistema circolatorio periferico (forme gravi della malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con particolare cautela.

#### Patologie dell'apparato respiratorio

Sono state riportate a seguito di somministrazione di alcuni betabloccanti oftalmici reazioni respiratorie, incluso il decesso causato da broncospasmo in pazienti con asma. Latanoprost/timololo deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il potenziale beneficio è superiore al potenziale rischio.

#### Ipoglicemia/diabete

I betabloccanti devono essere somministrati con cautela a 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.

#### Disturbi della cornea

I betabloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. I pazienti con disturbi della cornea devono essere trattati con cautela.

#### Altri betabloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti prodotti dai betabloccanti sistemici possono essere potenziati quando il timololo è somministrato a pazienti già trattati con un betabloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere tenuta sotto stretta osservazione. La somministrazione di due bloccanti beta-adrenergici per uso topico non è raccomandata (vedere 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 a un contatto ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose usuale di adrenalina usata per il trattamento di reazioni anafilattiche.

#### Distacco coroidale

Il distacco coroidale è stato riportato a seguito di somministrazione di terapia soppressiva acquosa (p.e. timololo, acetazolamide) a seguito di procedure di filtrazione.

#### Anestesia chirurgica

I preparati oftalmici betabloccanti possono bloccare gli effetti prodotti dai beta-agonisti sistemici, p.e. adrenalina. Se il paziente è trattato con timololo, l'anestesista deve esserne messo al corrente.

### Effetti oculari

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'iride aumentando la quantità di pigmento marrone. Similmente all'esperienza con latanoprost gocce oftalmiche, nel 16-20 % di tutti i pazienti trattati con latanoprost/timololo per un periodo superiore ad 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, 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. Di solito la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma può tendere al marrone 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 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, di glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e di glaucoma pigmentario.

Latanoprost non ha alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non si ha alcuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si deve usare cautela nell'impiego di latanoprost/timololo in queste circostanze, finché non sarà ottenuta ulteriore esperienza.

Latanoprost deve essere somministrato con cautela a pazienti con storia di cheratite erpetica e deve essere evitato in casi di cheratite da herpes

simplex e in pazienti con storia di cheratite erpetica ricorrente specificatamente associata ad analoghi delle prostaglandine.

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 di edema maculare. In questi pazienti latanoprost/timololo deve essere usato con cautela.

#### Terapia concomitante

Timololo può interagire con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5). L'uso di due betabloccanti o due prostaglandine locali non è raccomandato.

#### Uso di lenti a contatto

Latanoprost/timololo contiene benzalconio cloruro che viene utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare e una decolorazione delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano latanoprost/timololo 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/timololo, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmacologica con Latanoprost/timololo.

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.

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

Occasionalmente è stata riportata midriasi quando i betabloccanti oftalmici sono stati somministrati insieme ad adrenalina (epinefrina).

Esiste la possibilità di effetti additivi causanti ipotensione, e/o bradicardia marcata quando la soluzione con betabloccanti oftalmici è somministrata in concomitanza a calcio-antagonisti orali, agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (anche amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

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).

**Un potenziamento del beta-blocco sistemico (p.e. calo della frequenza cardiaca, depressione) è stato riportato durante il trattamento combinato con gli inibitori del CYP2D6 (p.e. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.**

## 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 paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

#### Timololo

I dati relativi all'uso di timololo in donne in stato di gravidanza non sono sufficienti. Timololo non deve essere assunto in gravidanza salvo laddove la somministrazione sia strettamente necessaria. Per la riduzione dell'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Dagli studi epidemiologici condotti non sono emersi effetti di malformazione bensì è risultato il rischio di crescita intrauterina ritardata in caso di somministrazione di betabloccanti per via orale. Inoltre, segni e sintomi di beta-blocco (p.e. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i betabloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto. Se latanoprost/timololo è somministrato fino al momento del parto, il neonato dovrà essere tenuto sotto stretto monitoraggio durante i primi giorni di vita.

Di conseguenza, latanoprost/timololo non deve essere somministrato in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

### Allattamento al seno

I betabloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in gocce oculari, è improbabile che il latte materno ne contenga in quantità tali da produrre nel neonato sintomi clinici di beta-blocco. Per la riduzione dell'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno.

Latanoprost/Timololo non deve quindi essere usato nelle donne che allattano con latte materno.

### **Fertilità**

Vedere paragrafo 5.3

#### **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 eventi avversi riguarda il sistema oculare. Nei risultati della fase di estensione degli studi clinici principali di latanoprost/timololo, 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, è stata riscontrata la pigmentazione dell'iride nel 33 % dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si manifestano alla somministrazione della dose.

Per il timololo, gli eventi avversi più gravi sono di tipo sistemico e includono bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, broncospasmo e reazioni allergiche.

Analogamente ad altri farmaci oftalmici per uso topico, il timololo è assorbito nella circolazione sistemica. Questo può dare luogo a effetti indesiderati simili a quelli osservati con la somministrazione di betabloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche a seguito di somministrazione topica per via oftalmica è inferiore a quella associata a somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono reazioni osservate all'interno della classe dei betabloccanti oftalmici.

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

Gli eventi avversi sono classificati per frequenza come segue:

<b>Molto</b>	<b>Comune</b>	<b>Non</b>	<b>Frequenza non nota</b>
--------------	---------------	------------	---------------------------

<b>comune</b> ( $\geq 1/10$ )	( $\geq 1/100$ e < $1/10$ )	<b>comune</b> ( $\geq 1/1.00$ 0 e < $1/100$ )	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Cheratite erpetica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata o generalizzata, prurito, reazione anafilattica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Insonnia, depressione, incubi, perdita della memoria
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
		Cefalea	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Capogiri <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi di miastenia grave, capogiri, parestesia, cefalea
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Aumentata pigmentazione dell'iride	Irritazione oculare (incluso dolore puntorio, bruciore e prurito), dolore oculare.	Iperemia oculare, congiuntivite, visione offuscata, aumento della lacrimazione, blefarite, disturbi corneali	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Cambiamenti delle ciglia e della peluria (allungamento, ispessimento, pigmentazione e infoltimento), erosione epiteliale puntata, edema periorbitale, iriti/uveiti, edema maculare*, secchezza oculare, cheratite, edema corneale ed erosioni corneali, alterato orientamento delle ciglia talvolta risultante in irritazione oculare, cisti dell'iride, <u>fotofobia, cambiamenti periorbitali e palpebrali risultanti in ispessimento del solco palpebrale</u> <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Segni e sintomi di irritazione oculare (p.e. bruciore, dolore puntorio, prurito, lacrimazione, arrossamento), blefarite, cheratite, visione offuscata e distacco coroideale a seguito di intervento chirurgico di filtrazione (vedere paragrafo 4.4), diminuzione della sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale, ptosi, diplopia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Aggravamento



			dell'angina in pazienti con patologia preesistente, palpitazioni <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Bradicardia, dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca
<b>Patologie vascolari</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Ipotensione, fenomeno di Raynaud, sensazione di freddo alle mani e ai piedi
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Asma, esacerbazione dell'asma, dispnea <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Broncospasmo (principalmente in pazienti con broncospasmo pre-esistente), dispnea, tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, secchezza orale, dolore addominale, emesi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
		Esantema della cute, prurito	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Incurimento della cute palpebrale <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Alopecia, rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, esantema della cute
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Dolore articolare, dolore muscolare <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Mialgia
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			
			<i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Disfunzione sessuale, calo della libido
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Dolore toracico <i>Timololo</i> <sup>2)</sup> : Astenia/affaticamento
<p><sup>1)</sup> Sono stati riportati ulteriori eventi avversi legati all'uso di latanoprost sia negli studi clinici, sia nelle segnalazioni spontanee, sia nella letteratura disponibile.</p> <p><sup>2)</sup> Con i betabloccanti per uso oftalmico sono state osservate ulteriori reazioni avverse e queste possono potenzialmente verificarsi con timololo.</p> <p>* in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino o in pazienti con fattori di rischio accertati per edema maculare.</p>			

In pazienti con grave compromissione della cornea sono stati riportati casi molto rari di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

### **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 "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con latanoprost/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 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/Timololo 50 microgrammi/5 mg collirio, soluzione, consta di due principi attivi: 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.

Latanoprost, un analogo della prostaglandina  $F_{2\alpha}$  è un agonista selettivo del recettore prostanoidale 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 trabecolare). 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 influisce 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.

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. 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.

### *Effetti farmacodinamici*

#### Effetti clinici

In studi di "dose finding", latanoprost/timololo 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/timololo 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 0.6 mmHg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di abbassamento della PIO con latanoprost/timololo 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 della somministrazione alla mattina. Tuttavia, quando si valuta se raccomandare la somministrazione alla

mattina 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 dell'associazione fissa, si deve considerare che i risultati di studi clinici mostrano come la somministrazione separata di Timololo due volte al giorno e di latanoprost una volta al giorno può comunque essere efficace.

L'inizio d'azione di latanoprost/timololo 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 nella forma acida di latanoprost diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene interamente 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 2 ore dopo la somministrazione topica di latanoprost da solo. Dopo instillazione topica nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre.

La forma attiva 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 acida di latanoprost è del 45 %. La forma acida di latanoprost si lega alle proteine plasmatiche per l'87 %.

In pratica non vi è metabolismo della forma acida di latanoprost 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 delle 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 oculare 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/Timololo*

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/timololo 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. 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 e femminile nel ratto né potenziale teratogeno nel topo, ratto e coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Benzalconio cloruro  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio fosfato bibasico dodecaidrato  
Acqua depurata  
Sodio idrossido per l'aggiustamento del pH  
Acido cloridrico per l'aggiustamento del pH

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura del contenitore: 28 giorni. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C)

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in LDPE trasparente con contagocce a beccuccio in LDPE trasparente e tappo a vite in HDPE bianco.

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 la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

A.I.C. n. 041586013 "50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone LDPE da 2,5 ml con contagocce

A.I.C. n. 041586025 "50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi LDPE da 2,5 ml con contagocce

A.I.C. n. 041586037 "50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 6 flaconi LDPE da 2,5 ml con contagocce

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

9 maggio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco