

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo EG 50 microgrammi/ml + 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.

Eccipienti con effetto noto

Ogni ml di soluzione contiene 200 microgrammi di benzalconio cloruro.

Ogni ml di soluzione contiene 6,31 mg di fosfati.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido trasparente, incolore, senza particelle visibili.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto e 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 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 pianificato. 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 paragrafo 4.4).

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

Quando si pratica l'occlusione nasolacrimale o si chiudono le palpebre per due minuti, l'assorbimento sistemico viene ridotto. Ciò può ridurre gli effetti indesiderati sistemici e aumentare l'attività locale.

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

Latanoprost e timololo EG è controindicato in pazienti con:

- malattia reattiva delle vie aeree, inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, malattia polmonare cronica ostruttiva grave;

- bradicardia sinusale, blocco seno-atriale sindrome del seno malato, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con il pace-maker. Insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno;
- ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, latanoprost/timololo viene assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico timololo si possono verificare gli stessi tipi di effetti indesiderati cardiovascolari, polmonari e altri osservati come con gli agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è più bassa rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Disturbi cardiaci

Nei pazienti con patologie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e si deve considerare la terapia con altri principi attivi. I pazienti con patologie cardiovascolari devono essere tenuti in osservazione per segni di deterioramento di queste patologie e di eventi avversi.

A causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Dopo somministrazione di timololo sono state riportate reazioni avverse di natura cardiaca e, raramente, morte in associazione ad insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi/patologie circolatorie periferiche (ad esempio gravi forme di malattia di Raynaud o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie incluso il decesso per broncospasmo in pazienti con asma dopo somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

Latanoprost e Timololo EG deve essere usato con cautela in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei 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.

Patologie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono provocare secchezza degli occhi. I pazienti con patologie della cornea devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti noti del beta-bloccaggio possono essere potenziati quando timololo viene dato a pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti beta-adrenergici bloccanti topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con beta-bloccanti, pazienti con un'anamnesi di atopica o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più reattivi nei confronti di un'esposizione ripetuta a questi allergeni e non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide

È stato riportato distacco della coroide durante la somministrazione di una terapia di inibizione della produzione di umore acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica

Le preparazioni beta-bloccanti oftalmologiche possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando i pazienti stanno prendendo timololo.

Terapia concomitante

Timololo può interagire con altri medicinali, vedere paragrafo 4.5.

L'uso di due beta-bloccanti locali o due prostaglandine locali non è raccomandato.

Effetti oculari

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'occhio aumentando la quantità di pigmento marrone nell'iride. Similmente all'esperienza con latanoprost gocce oculari, 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, per esempio 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 scurirsi l'intera 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 nel 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 riscontrato un'ulteriore aumento della pigmentazione dell'iride, ma il cambiamento di colore ottenuto può essere permanente.

Nevi o lentiggini 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 qualora 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 o ad angolo chiuso cronico, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario.

Latanoprost ha un effetto scarso o nullo sulla pupilla, ma non vi è nessuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Pertanto si raccomanda di impiegare latanoprost/timololo con cautela in queste circostanze, finché non sarà ottenuta ulteriore esperienza.

Latanoprost deve essere usato con cautela in pazienti con una storia di cheratite erpetica e deve essere evitato in caso di cheratite da herpes simplex attiva e in pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente associata in maniera specifica agli 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 e Timololo EG deve essere usato con cautela.

Uso di lenti a contatto

Latanoprost e Timololo EG contiene benzalconio cloruro, che viene utilizzato comunemente come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia

tossica ulcerativa, può causare irritazione oculare ed una decolorazione delle lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Latanoprost e Timololo EG frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro per cui queste devono essere rimosse prima dell'applicazione di Latanoprost e Timololo EG ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Fosfati

Questo medicinale contiene 6,31 mg di fosfati per ml. Può verificarsi calcificazione della cornea in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Sono stati riportati casi di aumenti paradossali della pressione intraoculare in seguito alla somministrazione concomitante oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto non si raccomanda la somministrazione di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine.

Esiste la possibilità di effetti additivi con conseguente ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione di beta-bloccanti oftalmici viene somministrata in concomitanza a calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

Durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stata riportata un potenziamento del beta-bloccaggio 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/timololo viene somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante orale, e non è raccomandato l'uso topico di due o più beta-bloccanti.

Occasionalmente è stata riportata midriasi derivante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e 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 dei medicinali 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 nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è conosciuto.

Timololo

Non ci sono dati adeguati per l'uso di timololo nelle donne in gravidanza. Timololo non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, i segni e i sintomi di beta-bloccaggio sono stati osservati nei neonati quando somministrati fino al parto (per esempio, bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se Latanoprost e Timololo EG viene somministrato fino al parto, si deve monitorare attentamente il neonato durante i primi giorni di vita.

Di conseguenza, Latanoprost e timololo EG non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di timololo collirio non sembrano esserci quantità sufficienti nel latte materno per produrre sintomi clinici di beta-bloccaggio nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno.

Latanoprost e Timololo EG non deve quindi essere usato nelle donne che allattano.

Fertilità

Non sono stati evidenziati effetti del latanoprost e del timololo sulla fertilità maschile e femminile in studi animali.

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 dati derivanti dalla fase di estensione degli studi clinici pivotali su latanoprost/timololo, nel 16-20% dei pazienti si è sviluppato un aumento della pigmentazione dell'iride, che può essere permanente. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost è stato riscontrato uno sviluppo della 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 effetti indesiderati più gravi sono di tipo sistemico e includono bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, broncospasmo e reazioni allergiche.

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, il timololo è assorbito nel circolo sistemico. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati mediante somministrazione sistemica di agenti beta-bloccanti. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica è più bassa rispetto alla somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono reazioni viste all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

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

Gli effetti indesiderati sono classificati secondo le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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: aumentata pigmentazione dell'iride

Comune: irritazione oculare (incluso irritazione, bruciore, prurito, sensazione di corpo estraneo), dolore oculare

Non comune: iperemia oculare, congiuntivite, visione offuscata, aumento della lacrimazione, blefarite, patologie della cornea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea, prurito

Sono stati riportati ulteriori eventi avversi legati all'uso dei singoli componenti di latanoprost e timololo sia negli studi clinici, sia nelle segnalazioni spontanee, sia nella letteratura disponibile.

Per latanoprost sono:

Infezioni ed infestazioni

Cheratite erpetica

Patologie del sistema nervoso

Capogiri

Patologie dell'occhio

Cambiamenti delle ciglia e della peluria (aumento della lunghezza, spessore, pigmentazione e numero). Erosione epiteliale puntata, edema periorbitale, iriti/uveiti, edema maculare (in pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino o in pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare), secchezza oculare, cheratite, edema corneale e erosioni, alterato orientamento delle ciglia talvolta risultante in irritazione oculare, cisti dell'iride, fotofobia, cambiamenti periorbitali e della palpebra con conseguente approfondimento del solco della palpebra, pseudopemfigoide della congiuntiva oculare⁺.

Patologie cardiache

Angina, angina instabile, palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Asma, peggioramento dell'asma, dispnea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Scurimento 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

⁺ Può essere potenzialmente correlato al conservante benzalconio cloruro.

Per il timololo sono:

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica

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 dei segni e dei sintomi di miastenia grave, capogiri, parestesia e cefalea.

Patologie dell'occhio

Segni e sintomi di irritazione oculare (per esempio bruciore, irritazione, prurito, lacrimazione, rossore), blefarite, cheratite, visione offuscata e distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4), diminuzione della sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale, ptosi, diplopia.

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (principalmente in pazienti con patologia broncospastica pre-esistente), dispnea, tosse.

Patologie gastrointestinali

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alopecia, eruzione cutanea 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, diminuzione della libido

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia/affaticamento.

Casi di calcificazione della cornea sono stati segnalati molto raramente in associazione con l'uso di fosfati contenenti colliri in alcuni pazienti con cornee notevolmente danneggiate.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 viene dializzato rapidamente.

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 mcg/kg in volontari sani non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 mcg/kg ha causato nausea, dolore addominale, capogiri, affaticamento, vampate di calore e sudorazione.

Questi eventi sono stati di gravità da lieve a moderata e 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 d'azione

Latanoprost e timololo EG 50 mcg/5 mg collirio, soluzione è costituito da 2 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 ai componenti somministrati 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 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 del cristallino con tecnica extracapsulare 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 (non selettivo) dei recettori beta-1 e beta-2 adrenergici privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di effetto sedativo diretto a livello del miocardio o 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 il timololo influisca in modo significativo sulla permeabilità della barriera emato-acquosa a proteine plasmatiche. Nei conigli, dopo trattamento cronico, il 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 di 0.6 mmHg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con latanoprost/timololo, 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 della combinazione 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 trattamenti multipli.

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 viene interamente idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea. Studi sull'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo, di 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.

L'acido del 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 dell'acido del latanoprost è del 45%. L'acido del latanoprost si lega alle proteine plasmatiche per l'87%.

L'acido del latanoprost non viene praticamente metabolizzato 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

La massima concentrazione di timololo nell'umore acqueo viene raggiunta 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 oculare per ogni occhio (300 mcg/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 dell'acido del 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 ha influenzato 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 mcg/kg/die per via endovenosa. Tuttavia nel coniglio a dosi somministrate per via endovenosa di 5 mcg/kg/giorno (circa 100 volte la dose clinica) e oltre, latanoprost ha causato tossicità embrionale e fetale caratterizzata da un aumento dell'incidenza del ritardo nel riassorbimento, aborto e 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

Cloruro di sodio
Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato
Acqua purificata

Iodossido di sodio per aggiustare il pH
Acido cloridrico per aggiustare il pH

6.2 Incompatibilità

Studi *in vitro* hanno mostrato che si forma un precipitato quando colliri contenenti thiomersal sono mescolati a Latanoprost e timololo EG. Se tali medicinali vengono utilizzati in concomitanza a Latanoprost e timololo EG, il collirio deve essere somministrato con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

Dopo la prima apertura: 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, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene a bassa densità con contagocce di LDPE trasparente e un tappo in HDPE con sigillo a prova di manomissione.

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

AIC n. 041504010 - 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, 1 flacone LDPE 2,5 ml

AIC n. 041504022 - 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, 3 flaconi LDPE 2,5 ml

AIC n. 041504034 - 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, 6 flaconi LDPE 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

9 Maggio 2012 / 19 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO