

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo Mylan Generics 50 microgrammi/ml e 5 mg/ml collirio.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml contiene 0,2 mg di benzalconio cloruro e 6,3 mg di tampone fosfato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido chiaro e incolore.

pH 5,5 – 6,5; osmolarità: 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 della prostaglandina.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia negli adulti (inclusi i pazienti anziani):

La posologia 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.

Modo di somministrazione:

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

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

Quando si utilizza l'occlusione naso-lacrimale o si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico risulta ridotto. Questo può portare ad una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed a un aumento dell'attività locale.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia nei bambini e negli adolescenti non è stata dimostrata.

#### 4.3. Controindicazioni

Latanoprost e Timololo Mylan Generics è controindicato in pazienti con:

- Malattie da ipereattività bronchiale, inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, malattia polmonare cronica ostruttiva grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker, insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

##### Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, Latanoprost e Timololo Mylan Generics è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico timololo, si possono verificare gli stessi effetti indesiderati cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse osservati con i beta- bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è minore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

##### Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (ad esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con disturbi cardiovascolari devono essere tenuti sotto osservazione per segni di peggioramento di queste malattie e per le reazioni avverse.

A causa degli effetti negativi sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela ai pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Sono state riportate in seguito alla somministrazione di timololo, reazioni cardiache e raramente morte in associazione ad insufficienza cardiaca.

##### Patologie vascolari

I pazienti con gravi malattie circolatorie periferiche (ad es. forme gravi del morbo di Raynaud o di Sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

##### Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie incluso il decesso causato da broncospasmo in pazienti con asma, a seguito di somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

Latanoprost/timololo deve essere usato con cautela in pazienti con lieve/moderata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e soltanto se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

##### Ipoglicemia/diabete

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

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

##### Patologie corneali

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

##### Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando latanoprost / timololo viene dato ai pazienti già in trattamento con un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente osservata. L'uso di due agenti topici bloccanti beta-adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

##### Reazioni anafilattiche

Quando assumono beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopìa o di grave reazione anafilattica verso una varietà di allergeni possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose abituale di adrenalina usata per trattare le reazioni anafilattiche.

#### Terapia concomitante

Il timololo può interagire con altri farmaci (vedere Paragrafo 4.5).

#### Altri analoghi delle prostaglandine

Non è raccomandato l'uso concomitante di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine (vedere paragrafo 4.5).

#### Distacco della coroide

Con la somministrazione di medicinali inibenti la produzione dell'umor acqueo (es. timololo, acetazolamide) è stato riportato distacco della coroide dopo procedure chirurgiche di filtrazione.

#### Anestesia chirurgica

Preparazioni oftalmiche di  $\beta$ -bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei  $\beta$ -agonisti, ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta ricevendo timololo.

#### 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 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 può diventare più marrone tutta l'iride o un settore 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.

#### Cambiamenti di palpebre e ciglia

In combinazione con l'uso di latanoprost è stato riportato un inscurimento della pelle delle palpebre, che può essere reversibile.

Latanoprost può cambiare gradualmente le ciglia e la peluria dell'occhio trattato; questi cambiamenti includono aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero di ciglia o peli e crescita errata delle ciglia. Tali cambiamenti delle ciglia sono reversibili con la sospensione del trattamento.

#### Glaucoma

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 alcuno o scarsi effetti sulla pupilla, ma non si ha alcuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma da chiusura d'angolo. Si consiglia pertanto cautela nell'impiego di latanoprost/timololo in queste circostanze, finché la casistica non sarà ulteriormente ampliata.

#### **Cheratite erpetica**

Latanoprost deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di cheratite erpetica, e deve essere evitato in caso di cheratite da herpes simplex attiva e in pazienti con storia di cheratite erpetica ricorrente specificamente associata con analoghi delle prostaglandine.

#### **Edema maculare**

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 noti fattori di rischio accertati di edema maculare. In questi pazienti latanoprost/timololo deve essere usato con cautela.

### **Latanoprost e Timololo Mylan Generics contiene tampone fosfato e benzalconio cloruro**

Questo medicinale contiene 6,3 mg di tampone fosfato e 0,2 mg di benzalconio cloruro in ogni millilitro.

Se ha un grave danno allo strato trasparente più esterno dell'occhio (la cornea), i fosfati possono causare in casi molto rari macchie opache sulla cornea dovute ad accumulo di calcio durante il trattamento.

Benzalconio cloruro può causare irritazione agli occhi, sintomi di occhi secchi e può alterare il film lacrimale e la superficie corneale. Pertanto, deve essere usato con cautela nei pazienti con secchezza oculare e nei pazienti con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

#### *Uso di lenti a contatto*

Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. I pazienti dovrebbero essere informati di rimuovere le lenti a contatto prima di usare latanoprost/timololo e attendere 15 minuti prima di riapplicarle.

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

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

Vi sono stati rapporti di aumenti paradossi della pressione intraoculare dopo somministrazione oculare concomitante di due analoghi della prostaglandina. Pertanto l'uso di due o più prostaglandine o analoghi della prostaglandina o derivati della prostaglandina non è raccomandato.

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando l'associazione latanoprost/timololo viene somministrata a pazienti che già assumono agenti beta-bloccanti per via orale, e l'uso di due o più agenti bloccanti beta-adrenergici topici non è raccomandato.

Occasionalmente è stata riportata midriasi dovuta all'uso concomitante di beta bloccanti per uso oftalmico e adrenalina (epinefrina).

Esiste la possibilità di effetti additivi quali ipotensione e/o bradicardia marcata, quando le soluzioni oftalmiche di beta bloccanti vengono somministrate in concomitanza a calcio antagonisti orali, agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o 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 dell'azione sistemica betabloccante (ad esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione) è stato osservato durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### *Fertilità*

In studi su animali, né il latanoprost né il timololo hanno mostrato avere alcun effetto sulla fertilità nell'uomo e nella donna.

##### *Gravidanza*

###### Latanoprost

Non ci sono dati adeguati sull'uso di latanoprost in donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

###### Timololo

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma mostrano un rischio di rallentamento della crescita intrauterina, quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. Inoltre, i segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratori e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Latanoprost e Timololo Mylan generics viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita.

Di conseguenza Latanoprost e Timololo Mylan Generics 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 in collirio, è improbabile che siano presenti nel latte materno quantità sufficienti a produrre i sintomi clinici di beta-bloccanti nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Il latanoprost e i suoi metaboliti possono essere escreti nel latte materno.

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

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

L'instillazione di collirio può causare un annebbiamento transitorio della vista. Fino a quando questa non si è risolta, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Per il latanoprost la maggior parte delle reazioni avverse riguarda l'apparato oculare. Nei dati provenienti dalla fase di estensione degli studi clinici principali con latanoprost/timololo, il 16 - 20% dei pazienti ha sviluppato un aumento della pigmentazione dell'iride che può essere permanente. In uno studio sulla sicurezza di latanoprost in aperto di 5 anni, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni avverse di tipo oculare sono generalmente transitorie e compaiono al momento della somministrazione della dose. Per il timololo le reazioni avverse più serie sono di natura

sistemica ed includono bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, broncospasmo e reazioni allergiche.

Come per altri medicinali oftalmici per uso topico, il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è più bassa che per la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate comprendono reazioni osservate nella classe dei beta-bloccanti per uso oftalmico.

Le reazioni avverse correlate al trattamento osservate in studi clinici con latanoprost e timololo sono elencate di seguito.

Le reazioni avverse sono classificate secondo la loro incidenza come segue:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ ),

Comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ),

Non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ),

Rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ),

Molto rari ( $< 1/10.000$ ),

Non nota (la frequenza non può essere determinata dai dati disponibili).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Non comune: cefalea

#### *Patologie dell'occhio*

Molto comune: aumento della pigmentazione dell'iride

Comune: irritazione oculare (inclusi sensazione puntoria, bruciore, prurito oculare e sensazione di corpo estraneo), dolore oculare

Non comune: iperemia oculare, congiuntivite, visione annebbiata, aumento della lacrimazione, blefarite, disturbi della cornea.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: eruzione cutanea, prurito.

Altri eventi avversi sono stati riportati specificamente con l'uso dei componenti individuali di questo medicinale, sia in studi clinici, sia come rapporti spontanei o nella letteratura disponibile.

Per il latanoprost sono:

#### *Infezioni ed infestazioni*

Cheratite erpetica

#### *Patologie del sistema nervoso*

Capogiri.

#### *Patologie dell'occhio*

Alterazioni delle ciglia e della peluria della palpebra (aumento di lunghezza, spessore, pigmentazione e numero di ciglia), erosione epiteliale puntata, edema periorbitale, irite/uveite, edema maculare compreso edema maculare cistoide (in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati di edema maculare), secchezza oculare, cheratite, edema corneale ed erosioni, alterata direzione delle ciglia che a volte causa irritazione oculare, cisti dell'iride, fotofobia, cambiamenti periorbitali e palpebrali che portano ad un approfondimento del solco palpebrale; edema della palpebra; reazione cutanea localizzata sulle palpebre; pseudopemfigoide della congiuntiva oculare (può essere potenzialmente correlato al conservante benzalconio cloruro); inscurimento della pelle della palpebra.

#### *Patologie cardiache*

Angina; angina instabile; palpitazioni.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Asma, aggravamento dell'asma, dispnea.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Incurimento della cute palpebrale.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Dolore articolare, dolore muscolare.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Dolore toracico

Per il timololo sono

*Disturbi del sistema immunitario*

Reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, rash localizzato o generalizzato, prurito, reazioni anafilattiche.

*Patologie del metabolismo e della nutrizione*

Ipoglicemia.

*Disturbi psichiatrici*

Depressione, perdita della memoria, insonnia, incubi, allucinazioni.

*Patologie del sistema nervoso*

Capogiri, parestesia, mal di testa, ischemia cerebrale, accidente cerebrovascolare, aumento dei segni e sintomi della miastenia gravis, sincope.

*Patologie dell'occhio*

Segni e sintomi di irritazione oculare (es. bruciore, dolore pungente, prurito, lacrimazione, arrossamento) blefarite, cheratite, diminuzione della sensibilità corneale, secchezza oculare, disturbi visivi incluse alterazioni della rifrazione (in alcuni casi a causa della sospensione della terapia miotica), erosione corneale, diplopia, ptosi, visione offuscata e distacco coroidale a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Tinnito.

*Patologie cardiache*

Palpitazioni, aritmia, bradicardia, arresto cardiaco insufficienza cardiaca, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca congestizia, dolore toracico, edema.

*Patologie vascolari*

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, sensazione di freddo alle estremità.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

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

*Patologie gastrointestinali*

Disgeusia, nausea, diarrea, dispepsia, secchezza delle fauci, dolore addominale, vomito.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

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

*Patologie muscolo-scheletriche e del tessuto connettivo*

Mialgia

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*  
Disfunzioni sessuali, diminuzione della libido.

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

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea in associazione all'impiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee.

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 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 necessaria. 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, 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: farmaci oftalmologici. Agenti betabloccanti. Timololo, associazioni.  
Codice ATC: S01ED51.

#### ***Meccanismo d'azione***

Latanoprost e Timololo Mylan Generics 50 microgrammi/5 mg collirio è composto da due principi attivi: latanoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata (PIO) attraverso 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<sub>2α</sub>, agonista selettivo del recettore prostanoide FP, 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, come pure 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 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 "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 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 disponibili suggeriscono che la dose serale può essere più efficace nella riduzione della PIO, rispetto alla somministrazione mattutina. Tuttavia quando si considera una raccomandazione per la somministrazione mattutina o serale, si deve dare sufficiente considerazione allo stile di vita del paziente e della sua possibile "compliance".

Si deve tenere presente che in caso di insufficiente efficacia dell'associazione a dosi fisse, i risultati da studi clinici, indicano che l'uso di somministrazione indipendente di timololo due volte/die e di latanoprost una volta/die può essere ancora 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 dopo idrolisi da parte delle esterasi della cornea in acido, diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio acqueo attraverso la cornea. Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo, circa 15-30 ng/ml, viene raggiunto circa due ore dopo la somministrazione topica di latanoprost da solo. Dopo instillazione locale nella scimmia, latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre.

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

La forma attiva di latanoprost non viene praticamente metabolizzata nell'occhio. Il metabolismo principale avviene nel fegato. Studi nell'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, i 1,2-dinor

e 1,2,3,4-tetranor, non esercitano alcuna o solo una moderata attività biologica e sono escreti soprattutto nell'urina.

### Timololo

Si raggiunge la massima concentrazione di timololo nell'umore acqueo dopo circa un'ora dalla somministrazione topica di gocce oculari. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e la massima concentrazione plasmatica di 1 ng/ml si raggiunge 10-20 minuti dopo la somministrazione topica giornaliera di una goccia 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**

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 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.

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. Comunque, 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  
Benzalconio cloruro  
Sodio diidrogeno fosfato diidrato  
Disodio idrogeno fosfato dodecaidrato  
Acqua purificata  
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 farmaci sono usati in concomitanza a Latanoprost e Timololo Mylan Generics, le gocce oculari devono essere somministrate con un intervallo di almeno 5 minuti.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni

Dopo l'apertura: 28 giorni. Non conservare a temperatura superiore a 25° C.

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

Conservare in frigorifero (2 - 8° C)

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura, vedere al paragrafo 6.3.

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

Flaconi trasparenti in LDPE, con inserito un contagocce trasparente in LDPE e con tappo bianco a vite in HDPE.

Confezioni da 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**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041507017 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone LDPE 2,5 ml

AIC n. 041507029 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi LDPE 2,5 ml

AIC n. 041507031 50 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 6 flaconi LDPE 2,5 ml

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

Data della prima autorizzazione: 09 Maggio 2012

Data del rinnovo più recente: 20 Marzo 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**