

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo Mylan 50microgrammi/ml + 5g/ml collirio,soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Una goccia di soluzione contiene circa 1,5 microgrammi di latanoprost e 150 microgrammi di timololo.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni ml di collirio soluzione contiene 0,2 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione acquosa limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Latanoprost e Timololo Mylan è indicato per la riduzione della pressione intraoculare (PIO) negli adulti con glaucoma ad angolo aperto ed ipertensione oculare che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti topici o agli analoghi delle prostaglandine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose raccomandata per gli adulti (compresi gli anziani):

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

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) interessato(i).

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Latanoprost e Timololo Mylan collirio nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita.

Modo di somministrazione:

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima di instillare il collirio, e possono essere riapplicate dopo 15 minuti.

Se viene usato più di un farmaco oftalmico topico, i medicinali devono essere somministrati con un intervallo di almeno cinque minuti l'uno dall'altro. Utilizzando l'occlusione nasolacrimale o chiudendo le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Ciò può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività locale.

4.3 Controindicazioni

Latanoprost e Timololo Mylan è controindicato in pazienti con:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, Latanoprost e Timololo Mylan viene assorbito a livello sistemico. A causa del componente beta-adrenergico timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse osservate con agenti beta-bloccanti sistemici.

L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella per somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

Nei 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 considerata la terapia con altri principi attivi. Nei pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati eventuali segni di peggioramento di queste malattie e delle reazioni avverse.

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

Dopo somministrazione di timololo sono state segnalate reazioni cardiache e, raramente, morte in associazione ad insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi o disordini del sistema circolatorio periferico (ad esempio gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Reazioni respiratorie incluso il decesso per broncospasmo in pazienti con asma sono stati segnalati in seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici. Latanoprost e Timololo Mylan deve essere usato con cautela nei pazienti con lieve/moderata broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

Ipoglicemia/diabete

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

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

Patologie corneali

I beta-bloccanti oftalmici possono provocare secchezza oculare. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Altri beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando timololo è somministrato a pazienti già in trattamento con beta-bloccanti sistemici. La risposta di questi pazienti deve essere strettamente monitorata. L'uso di due beta-bloccanti topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con una storia di atopia o di grave reazione anafilattica a una varietà di allergeni possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide

Con la somministrazione di terapie che inibiscono la produzione dell'umor acqueo (es. timololo, acetazolamide) è stato segnalato distacco della coroide dopo procedure filtranti.

Anestesia chirurgica

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

Terapie concomitanti

Timololo può interagire con altri farmaci (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. Analogamente a quanto determinato dall'uso di latanoprost collirio, un aumento della pigmentazione dell'iride è stato osservato nel 16-20% di tutti i pazienti trattati con Latanoprost e Timololo Mylan fino a un anno (sulla base di fotografie). Questo effetto è stato notato prevalentemente in pazienti con iridi di colore misto, cioè verde-marrone, giallo-

marrone o blu/grigio-marrone ed è dovuto ad un aumento del contenuto di melanina nei melanociti dello stroma dell'iride. Tipicamente, la colorazione marrone intorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la periferia degli occhi interessati, ma l'iride intero o parti di esso possono diventare più marroni. Nei pazienti con occhi di colore omogeneo blu, grigio, verde o marrone, il cambiamento è stato visto solo raramente durante i due anni di trattamento negli studi clinici con latanoprost.

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

Nessun ulteriore aumento della colorazione marrone è stato osservato dopo l'interruzione del trattamento, ma il cambiamento di colore risultante può essere permanente.

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

Non è stato osservato accumulo di pigmento nel trabecolato o in qualsiasi altra parte della camera anteriore, ma i pazienti devono essere controllati regolarmente e, in base al quadro clinico, il trattamento può essere interrotto se si osserva un aumento della pigmentazione dell'iride.

Prima dell'inizio del trattamento i pazienti devono essere informati della possibilità di un cambiamento del colore degli occhi. Il trattamento unilaterale può portare ad eterocromia permanente.

Non c'è esperienza documentata con latanoprost nel glaucoma infiammatorio, neovascolare, ad angolo chiuso cronico o congenito, 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 esperienza documentata in attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Pertanto si raccomanda che Latanoprost e Timololo Mylan sia usato con cautela in queste condizioni fino a quando si avrà maggiore esperienza.

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

Edema maculare, incluso edema maculare cistoide, è stato segnalato durante il trattamento con latanoprost, soprattutto in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati per edema maculare. Latanoprost e Timololo Mylan deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Uso di lenti a contatto

Latanoprost e Timololo Mylan collirio contiene benzalconio cloruro, comunemente usato come conservante nei prodotti oftalmici. E' stato segnalato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, e può causare irritazione oculare e scolorimento di lenti a contatto morbide. In caso di uso frequente o prolungato di Latanoprost e Timololo Mylan

in pazienti affetti da secchezza oculare, o in condizioni in cui è compromessa la cornea, si richiede un attento monitoraggio. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro, per cui queste devono essere rimosse prima di applicare Latanoprost e Timololo Mylan, 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 di interazione di Latanoprost e Timololo Mylan.

Ci sono state segnalazioni di innalzamento paradossale della pressione intraoculare in seguito alla somministrazione oftalmica concomitante di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto, non è raccomandato l'uso di due o più prostaglandine, analoghi della prostaglandina, 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 o guanetidina.

Un potenziamento dell'effetto beta-bloccante (ad esempio frequenza cardiaca ridotta, depressione) è stato segnalato durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando Latanoprost e Timololo Mylan viene somministrato a pazienti che stanno già assumendo un bloccante beta-adrenergico per via orale. L'uso di due o più agenti topici beta-bloccanti non è raccomandato.

Occasionalmente è stata segnalata midriasi derivante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

La reazione ipertensiva all'improvvisa sospensione 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 vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di latanoprost in donne in gravidanza.

Studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Timololo:

Non vi sono dati adeguati per l'utilizzo 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 vengono somministrati per via orale. Inoltre, i segni e i sintomi derivanti dall'effetto beta-bloccante (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita, se Latanoprost e Timololo Mylan viene somministrato fino al parto.

Di conseguenza Latanoprost e Timololo Mylan non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, non è probabile che, somministrando il timololo in collirio alle dosi terapeutiche, si ritrovino nel latte materno quantità sufficienti a determinare gli effetti clinici dei beta-bloccanti nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Latanoprost e i suoi metaboliti possono passare nel latte materno. Latanoprost e Timololo Mylan non deve pertanto essere usato nelle donne che allattano.

Fertilità

Studi sull'animale non hanno rilevato effetti di latanoprost e timololo sulla fertilità maschile o femminile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Per latanoprost, la maggior parte degli eventi avversi riguarda il sistema oculare. Nei risultati della fase di estensione degli studi clinici principali dell'associazione latanoprost/timololo, il 16-20 % dei pazienti ha sviluppato un aumento della pigmentazione dell'iride, che può essere permanente. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si verificano alla somministrazione della dose. Per timololo, gli eventi avversi più gravi sono di natura sistemica, inclusa bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, broncospasmo e reazioni allergiche.

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella per somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono quelle osservate all'interno

della classe dei beta- bloccanti oftalmici.

Tabella delle reazioni avverse

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

Gli eventi avversi sono classificati per classe di sistemi ed organi ed in base alla frequenza, come segue:

| | |
|---------------------------|--|
| 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 (disponibili) | (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: cefalea.

Patologie dell'occhio:

Molto comune: aumento della pigmentazione dell'iride.

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: rash cutaneo, prurito.

Sono stati segnalati ulteriori eventi avversi legati all'uso dei singoli componenti del medicinale in studi clinici, segnalazioni spontanee o nella letteratura disponibile.

Per latanoprost, questi sono:

Infezioni ed infestazioni:

Cheratite erpetica.

Patologie del sistema nervoso:

Capogiro.

Patologie dell'occhio:

Cambiamenti delle ciglia e della peluria (aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e del numero), erosione epiteliale puntata, edema periorbitale, irite/uveite, edema maculare (in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con noti fattori di rischio per edema maculare), occhio secco, cheratite, edema corneale ed 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.

Patologie cardiache:

Aggravamento dell'angina in pazienti con preesistente malattia, palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Asma, esacerbazione dell'asma, dispnea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Iscurimento 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 timololo, questi sono:

Disturbi del sistema immunitario:

Reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria e rash localizzato o generalizzato, prurito e 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, occhio secco, erosione corneale, ptosi, diplopia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Tinnito.

Patologie cardiache:

Bradicardia, 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 preesistente), dispnea, tosse.

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Alopecia, rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, rash cutaneo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Mialgia.

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:

Disfunzione sessuale, diminuzione della libido.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Astenia/affaticamento.

Molto raramente, in alcuni pazienti con cornea gravemente compromessa, sono stati segnalati casi 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con Latanoprost e Timololo Mylan 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 mcg/kg in volontari sani non ha indotto sintomi, ma un dosaggio di 5,5-10 mcg/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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, preparazioni anti-glaucoma e

miotici, sostanze beta-bloccanti, timololo, associazioni. CodiceATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

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

Latanoprost, analogo della prostaglandina F₂alfa, 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 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 stabilizzante di membrana. Timololo abbassa la PIO diminuendo la formazione di umore acqueo nell'epitelio ciliare.

L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile l'inibizione 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, dopo trattamento cronico, timololo si è dimostrato inefficace sul flusso ematico oculare.

Effetti farmacodinamici

Efficacia e sicurezza clinica

In studi di "dose finding", l'associazione 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 dell'associazione latanoprost/timololo collirio con quelli della monoterapia con latanoprost e timololo in pazienti con una PIO di almeno 25 mm Hg o più elevata. Dopo un periodo di "run-in" di 2-4 settimane con timololo (diminuzione media di 5 mm Hg di PIO dall'arruolamento) sono state osservate ulteriori riduzioni della PIO media diurna di 3.1, 2.0 e di 0.6 mm Hg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con l'associazione latanoprost/timololo, latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di abbassamento della PIO con l'associazione latanoprost/timololo è stato mantenuto nei 6 mesi di estensione in aperto di questi studi.

I dati esistenti suggeriscono che la somministrazione serale può essere più

efficace nella riduzione della PIO della somministrazione mattutina. 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 potrebbe comunque essere efficace.

L'inizio dell'azione di Latanoprost e Timololo Mylan si osserva entro un'ora dalla somministrazione 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

Assorbimento

Latanoprost è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, ma che nella cornea dopo idrolisi enzimatica nella forma acida di latanoprost da parte di esterasi, diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che penetra nell'umore acqueo viene idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea.

Distribuzione

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.

Biotrasformazione

La forma acida di latanoprost ha una clearance plasmatica di 0,40l/h/kg e un piccolo volume di distribuzione, 0,16 l/kg, risultante in una breve emivita plasmatica di 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%.

Eliminazione

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

Timololo

Assorbimento

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).

Distribuzione

Si raggiunge la massima concentrazione di timololo nell'umore acqueo dopo circa un'ora dalla somministrazione topica di collirio.

Biotrasformazione

L'emivita plasmatica di timololo è di circa 6 ore.

Eliminazione

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 dell'associazione latanoprost/timololo collirio rispetto alla monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è ben stabilito. Non sono stati 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.

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 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

Cloruro di sodio
Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico anidro
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso: 2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del flacone: 4 settimane.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura; vedere paragrafo 6.4.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura conservare il flacone in frigorifero (2°C-8°C).

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

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone contagocce rotondo traslucido in polietilene a bassa densità (LDPE) con contagocce in LDPE trasparente e un tappo a vite in polietilene ad alta densità (HDPE) di colore giallo con sigillo di sicurezza visibile. Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio.

Confezioni:

1 flacone da 2,5 ml di collirio;

3 flaconi da 2,5 ml di collirio;

6 flaconi da 2,5 ml di collirio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

042560019 - "50 MICROGRAMMI/ML + 5 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 1
FLACONE

CONTAGOCCE IN LDPE DA 2,5 ML

042560021 - "50 MICROGRAMMI/ML + 5 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 3 FLACONI
CONTAGOCCE IN LDPE DA 2,5 ML

042560033 - "50 MICROGRAMMI/ML + 5 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 6 FLACONI
CONTAGOCCE IN LDPE DA 2,5 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco