

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo Aurobindo 0,05 mg/ml + 5,0 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, equivalenti a 5 mg di timololo.

Eccipiente: benzalconio cloruro, 200 microgrammi/ml.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido limpido e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (IOP) in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto e ipertensione oculare con risposta insufficiente alla terapia con beta-bloccanti topici o analoghi delle prostaglandine.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti (inclusi gli anziani)*

La terapia raccomandata è una goccia di collirio nell'occhio(i) da trattare una volta al giorno.

Nel caso si salti una dose, il trattamento deve proseguire con la dose successiva secondo quanto programmato. La dose non deve superare una goccia nell'occhio(i) o negli occhi interessati al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### Modo di somministrazione

Prima dell'instillazione del collirio è necessario rimuovere le lenti a contatto e potranno essere messe nuovamente dopo 15 minuti.

Se si utilizza più di un farmaco oftalmico per uso topico, la somministrazione dei farmaci deve avvenire a intervalli di almeno cinque minuti.

Utilizzando un'occlusione nasolacrimale o chiudendo le palpebre per 2 minuti si riduce l'assorbimento sistemico. Ciò può determinare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e aumentare l'attività locale.

### 4.3. Controindicazioni

Latanoprost e Timololo Aurobindo è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusi asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, grave broncopneumopatia cronica ostruttiva.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato mediante pacemaker, 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 Aurobindo è assorbito per via sistemica. Vista la presenza del componente beta-adrenergico timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse di natura cardiovascolare, polmonare e di altro tipo osservate con gli agenti bloccanti beta-adrenergici somministrati per via sistemica. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per la riduzione dell'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

#### Patologie cardiache

I pazienti affetti da malattie cardiovascolari (per es. cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere sottoposti a valutazione critica e deve essere valutata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per rilevare segni di peggioramento di tali patologie e di eventuali reazioni avverse.

In considerazione dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela a pazienti che presentano un blocco cardiaco di primo grado.

Dopo la somministrazione di timololo sono state riferite reazioni cardiache e raramente decesso associato a insufficienza cardiaca.

#### Patologie vascolari

Il trattamento di pazienti affetti da gravi disturbi/disordini della circolazione periferica (gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) richiede cautela.

#### Patologie respiratorie

Dopo la somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state riferite reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti con asma. Latanoprost e Timololo Aurobindo deve essere usato con cautela nei pazienti che presentano una broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di entità lieve/moderata e soltanto laddove i potenziali benefici superino i potenziali rischi.

#### Ipoglicemia/diabete

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

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

#### Patologie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza oculare. Nei pazienti con patologie della cornea il trattamento richiede cautela.

### Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti di beta-blocco sistemico possono risultare potenziati somministrando il timololo a pazienti già in terapia con un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso topico di due agenti bloccanti beta-adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### Reazioni anafilattiche

Quando ricevono dei beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica a una serie di allergeni possono risultare più reattivi all'esposizione ripetuta a tali allergeni e non responsivi alle dosi abituali di adrenalina utilizzate per trattare le reazioni anafilattiche.

### Distacco di coroide

Con la somministrazione di una terapia di soppressione acquosa (per es. timololo, acetazolamide) dopo procedure filtranti è stato riferito distacco di coroide.

### Anestesia chirurgica

I preparati beta-bloccanti oftalmici possono bloccare gli effetti dei beta-agonisti sistemici, come l'adrenalina. L'anestesista deve essere informato che il paziente sta assumendo timololo.

### Terapie concomitanti

Il timololo può interagire con altri farmaci, vedere paragrafo 4.5.

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

### Effetti oculari

Il latanoprost può causare una graduale alterazione del colore dell'occhio poiché aumenta la quantità di pigmento marrone presente nell'iride. Analogamente a quanto osservato con l'esperienza d'uso di latanoprost collirio, un'aumentata pigmentazione dell'iride è stata rilevata nel 16-20% di tutti i pazienti trattati con latanoprost/timololo collirio, soluzione per un periodo fino a un anno (dati basati su evidenze fotografiche). Tale effetto è stato rilevato soprattutto nei pazienti con iridi di colore misto, ossia verde-marrone, giallo-marrone o blu/grigio-marrone, ed è dovuto a un aumento della concentrazione di melanina nei melanociti stromali dell'iride. Generalmente negli occhi interessati la pigmentazione marrone attorno alle pupille si diffonde in modo concentrico verso la periferia, ma l'intera iride o parti dell'iride possono diventare più marroni. Nei pazienti con occhi di un colore blu, grigio, verde o marrone omogeneo, tale alterazione è stata osservata solo raramente nel corso di due anni di trattamento negli studi clinici sul latanoprost.

La variazione del colore dell'iride si verifica lentamente e può non essere visibile per diversi mesi o anni e non è stata associata ad alcun sintomo o alterazione patologica.

Dopo l'interruzione del trattamento non è stato osservato un ulteriore aumento del pigmento dell'iride, ma l'alterazione di colore risultante può essere permanente.

Nevi ed efelidi dell'iride non sono stati influenzati dal trattamento.

Non è stato osservato accumulo di pigmento nella rete trabecolare o in un'altra zona della camera anteriore, ma è necessario esaminare regolarmente i pazienti e, in funzione della situazione clinica, è possibile interrompere il trattamento se si verifica un aumento della pigmentazione dell'iride.

Prima di istituire la terapia, i pazienti devono essere informati della possibilità di una variazione del colore degli occhi. Il trattamento unilaterale può causare un'eterocromia permanente.

Non vi è esperienza documentata sull'uso del latanoprost nel trattamento del glaucoma infiammatorio, neovascolare, da chiusura d'angolo cronico o congenito, del glaucoma ad angolo aperto di pazienti pseudofachici

e del glaucoma pigmentario.

L'effetto del latanoprost sulla pupilla è scarso o nullo, ma non vi sono segnalazioni documentate di attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Si raccomanda pertanto di utilizzare Latanoprost e Timololo Aurobindo con cautela in queste condizioni fino a quando saranno disponibili maggiori dati a riguardo.

Il latanoprost deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di cheratite erpetica e deve essere evitato nei casi di cheratite da herpes simplex e nei pazienti con anamnesi di cheratite erpetica ricorrente specificamente associata agli analoghi delle prostaglandine.

Durante il trattamento con il latanoprost è stato riferito edema maculare, incluso edema maculare cistoide. Queste segnalazioni hanno riguardato principalmente pazienti afachici, pazienti pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore o pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare. Latanoprost e Timololo Aurobindo deve essere impiegato con cautela in questi pazienti.

#### Uso di lenti a contatto

Latanoprost e Timololo Aurobindo contiene benzalconio cloruro, che è usato comunemente come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riferito che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa, può causare irritazione oculare e alterazione della colorazione delle lenti a contatto morbide. L'uso frequente o prolungato di Latanoprost e Timololo Aurobindo richiede un attento monitoraggio nei pazienti con secchezza oculare o con cornea compromessa. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro e devono quindi essere rimosse prima di applicare Latanoprost e Timololo Aurobindo, ma possono essere reinserite dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

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

Non sono stati eseguiti studi specifici di interazioni farmacologiche con latanoprost/timololo collirio, soluzione.

Sono stati riferiti casi di aumenti paradossi della pressione intraoculare dopo la somministrazione oftalmica concomitante di due analoghi delle prostaglandine. L'uso di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine non è pertanto raccomandato.

Esiste la possibilità di effetti additivi con conseguente ipotensione e/o bradicardia marcata somministrando una soluzione oftalmica di beta-bloccanti in concomitanza con i seguenti agenti: bloccanti dei canali del calcio per via orale, agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

Un beta-blocco sistemico potenziato (per es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione) è stato riferito durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti di beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando Latanoprost e Timololo Aurobindo viene somministrato a pazienti già in terapia orale con un agente bloccante beta-adrenergico e l'uso topico di due o più agenti bloccanti beta-adrenergici non è raccomandato.

È stata occasionalmente riferita midriasi derivante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

L'assunzione di beta-bloccanti può potenziare la reazione ipertensiva alla sospensione repentina della clonidina.

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

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

## Gravidanza

### *Latanoprost*

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di latanoprost nella donne in gravidanza. Studi condotti nell'animale hanno riferito una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

### *Timololo*

Non ci sono dati adeguati riguardanti l'uso di timololo nella donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Per la riduzione dell'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti teratogeni, ma hanno mostrato un rischio di ritardo della crescita intrauterina con la somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, segni e sintomi di un beta-blocco (per es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato somministrando beta-bloccanti fino al parto. Se latanoprost/timololo viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere monitorato attentamente durante i primi giorni di vita.

Latanoprost/timololo non deve pertanto essere impiegato durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

## Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. È tuttavia improbabile che la somministrazione di timololo in collirio alle dosi terapeutiche determini la presenza nel latte materno di quantità sufficienti da produrre sintomi clinici di beta-blocco nel lattante. Per la riduzione dell'assorbimento sistemico, vedere il paragrafo 4.2.

Il latanoprost e i suoi metaboliti possono essere escreti nel latte materno. Latanoprost e Timololo Aurobindo non deve pertanto essere somministrato in donne che allattano al seno.

## Fertilità

Studi nell'animale non hanno evidenziato alcun effetto di latanoprost o timololo sulla fertilità maschile e femminile.

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

L'instillazione del collirio può causare un offuscamento transitorio della vista. Fino alla sua risoluzione, i pazienti non devono guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **4.8. Effetti indesiderati**

La maggior parte degli eventi avversi correlati al latanoprost è a carico del sistema oculare. Secondo i dati della fase di estensione degli studi cardine sull'uso di latanoprost/timololo collirio, soluzione, il 16-20% dei pazienti ha sviluppato un aumento della pigmentazione dell'iride, che può essere permanente. In uno studio in aperto della durata di 5 anni sul latanoprost, il 33% dei pazienti ha sviluppato pigmentazione dell'iride (vedere paragrafo 4.4). Altri eventi avversi oculari sono generalmente di natura transitoria e si verificano durante la somministrazione della dose.

I più gravi eventi avversi del timololo sono invece di natura sistemica e includono bradicardia, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, broncospasmo e reazioni allergiche.

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, il timololo viene assorbito nel circolo sistemico. Ciò può causare effetti indesiderati analoghi a quelli osservati con gli agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica.

Le reazioni avverse segnalate includono reazioni osservate con la classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Di seguito sono elencati gli eventi avversi correlati al trattamento osservati negli studi clinici sull'uso di latanoprost/timololo collirio, soluzione.

Gli eventi avversi sono presentati in categorie e definiti secondo la 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)

#### *Patologie del sistema nervoso*

Non comune: cefalea

#### *Patologie dell'occhio*

Molto comune: aumento della pigmentazione dell'iride

Comune: irritazione oculare (inclusi fitte, bruciore e prurito), dolore all'occhio

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

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

Non comune: eruzione cutanea, prurito.

Ulteriori eventi avversi sono stati riferiti in relazione all'uso specifico dei singoli componenti di latanoprost/timololo collirio, soluzione in studi clinici, segnalazioni spontanee o nella letteratura disponibile.

Quelli del latanoprost sono i seguenti.

#### *Infezioni e infestazioni*

Cheratite erpetica

#### *Patologie del sistema nervoso*

Capogiri

#### *Patologie dell'occhio*

Alterazioni delle ciglia e della peluria (aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e del numero), erosioni epiteliali puntate, edema periorbitale, irite/uveite, edema maculare (in pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore o in pazienti a noto rischio di edema maculare). Secchezza oculare, cheratite, edema ed erosioni corneali, ciglia mal indirizzate che causano a volte irritazione oculare, ciste dell'iride, fotofobia. alterazioni della zona periorbitale e palpebrale che determinano un approfondimento del solco palpebrale.

#### *Patologie cardiache*

Aggravamento dell'angina in pazienti con patologia preesistente, palpitazioni

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Asma, aggravamento dell'asma, dispnea

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

Incurimento della pelle delle palpebre

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*  
Dolore articolare, dolore muscolare

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*  
Dolore al torace

Quelli del timololo sono i seguenti.

*Disturbi del sistema immunitario*  
Reazioni allergiche sistemiche, tra cui angioedema, orticaria, eruzione localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*  
Ipoglicemia.

*Disturbi psichiatrici*  
Insonnia, depressione, incubi, perdita della memoria.

*Patologie del sistema nervoso*  
Sincope, ictus cerebrale, ischemia cerebrale, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia gravis, capogiri, parestesia e cefalea.

*Patologie dell'occhio*  
Segni e sintomi di irritazione oculare (p. es. bruciore, fitte agli occhi, prurito, lacrimazione, arrossamento), blefarite, cheratite, visione offuscata e distacco della coroide dopo chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4), ridotta sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale, ptosi, diplopia.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto*  
Tinnito.

*Patologie cardiache*  
Bradycardia, dolore al torace, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca.

*Patologie vascolari*  
Ipertensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*  
Broncospasmo (soprattutto in pazienti con malattia broncospastica preesistente), dispnea, tosse.

*Patologie gastrointestinali*  
Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, secchezza delle fauci, dolori addominali, vomito.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*  
Alopecia, rash psoriasiforme o riacutizzazione della psoriasi, rash cutaneo.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*  
Mialgia.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*  
Disfunzione sessuale, riduzione della libido.

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

Molto raramente sono stati riferiti 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi al sovradosaggio con latanoprost/timololo collirio, soluzione.

I sintomi del sovradosaggio sistemico del timololo sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo e arresto cardiaco. In presenza di questi sintomi il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Gli studi condotti hanno dimostrato che il timololo non è dializzato rapidamente.

Eccetto irritazione oculare e iperemia congiuntivale, non sono noti altri effetti indesiderati oculari o sistemici correlati al sovradosaggio di latanoprost.

Se latanoprost viene ingerito accidentalmente possono essere utili le seguenti informazioni:

##### *Trattamento*

Lavanda gastrica al bisogno.

##### *Trattamento sintomatico*

Il latanoprost viene ampiamente metabolizzato durante il primo passaggio attraverso il fegato. L'infusione endovenosa di 3 microgrammi/kg a volontari sani non ha indotto sintomi, ma una dose di 5,5-10 microgrammi/kg ha causato nausea, dolore addominale, capogiri, affaticamento, vampate di calore e sudorazione. Questi eventi hanno avuto una gravità da lieve a moderata e si sono risolti senza necessità di trattamento entro 4 ore dal termine dell'infusione.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti oftalmici - timololo, associazioni  
Codice ATC: S01E D51

##### Meccanismo d'azione

Latanoprost e Timololo Aurobindo è costituito da due componenti: latanoprost e timololo maleato. Questi due componenti abbassano la pressione intraoculare (IOP) elevata mediante diversi meccanismi d'azione e l'effetto combinato determina una riduzione supplementare della IOP rispetto ai singoli prodotti somministrati in monoterapia.

Il latanoprost, un analogo della prostaglandina F<sub>2α</sub>, è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la IOP aumentando il deflusso dell'umor acqueo. Il principale meccanismo d'azione è un aumento del deflusso uveosclerale. È stato inoltre riferito nell'uomo un certo aumento della facilità di deflusso (riduzione



della resistenza trabecolare al deflusso). Il latanoprost non ha un effetto significativo sulla produzione di umor 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 sottoposte all'estrazione del cristallino con tecnica extracapsulare non influisce sui vasi sanguigni della retina. Il latanoprost non ha indotto perdita di fluoresceina nel segmento posteriore di occhi umani pseudofachici durante il trattamento a breve termine.

Il timololo è un agente bloccante i recettori beta-1 e beta-2 adrenergici (non selettivo) privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, di azione sedativa diretta sul miocardio e di attività di stabilizzante di membrana. Il timololo abbassa la IOP riducendo la produzione dell'umor acqueo nell'epitelio ciliare.

L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile che venga inibita l'eccessiva sintesi di AMP ciclico indotta da stimolazione beta-adrenergica endogena. Il timololo non ha dimostrato di influire in modo significativo sulla permeabilità della barriera emato-acquosa alle proteine plasmatiche. Nei conigli in trattamento cronico con timololo la sostanza non ha determinato alcun effetto sul flusso ematico oculare.

### Effetti farmacodinamici

#### *Effetti clinici:*

Negli studi di *dose finding*, latanoprost/timololo collirio, soluzione ha prodotto riduzioni significativamente maggiori della IOP diurna media rispetto a latanoprost e timololo somministrati una volta al giorno in monoterapia. In due studi clinici ben controllati, con doppia dissimulazione e della durata di sei mesi, l'effetto di abbassamento della IOP di latanoprost/timololo collirio, soluzione è stato raffrontato con latanoprost e timololo in monoterapia in pazienti con una IOP di almeno 25 mm Hg. Dopo un periodo di *run-in* di 2-4 settimane con timololo (riduzione media della IOP dall'arruolamento: 5 mm Hg) sono stati osservati ulteriori abbassamenti della IOP diurna media di 3,1,2,0 e 0,6 mm Hg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con latanoprost/timololo collirio, soluzione, latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di abbassamento della IOP di latanoprost/timololo collirio, soluzione si è mantenuto nell'estensione in aperto di questi studi, della durata di 6 mesi.

I dati a disposizione indicano che la somministrazione serale può essere anche più efficace nell'abbassare la IOP rispetto alla somministrazione mattutina. Quando si valuta la raccomandazione di una somministrazione mattutina o serale occorre però tenere in debita considerazione lo stile di vita del paziente e la possibile compliance.

È bene ricordare che in caso di efficacia insufficiente dell'associazione fissa, i risultati degli studi indicano che l'uso di una somministrazione non fissa di timololo 2/die e latanoprost 1/die può risultare comunque efficiente.

L'esordio dell'azione di Latanoprost e Timololo Aurobindo si rileva entro un'ora dalla somministrazione e l'effetto massimo si consegue entro sei-otto ore. Un adeguato effetto di abbassamento della IOP ha dimostrato di permanere fino a 24 ore dopo la somministrazione in caso di trattamenti multipli.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### *Latanoprost*

Il latanoprost è un profarmaco esterificato con un gruppo isopropile, di per sé inattivo, ma che diventa biologicamente attivo nella cornea dopo idrolisi in acido da parte delle esterasi. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umor acqueo è idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea. Gli studi condotti nell'uomo indicano che la massima concentrazione nell'umor acqueo, circa 15-30 ng/ml, è raggiunta dopo circa 2 ore dalla somministrazione per via topica di latanoprost in monoterapia. Dopo instillazione locale nella scimmia, il latanoprost si distribuisce soprattutto nel segmento anteriore, nella congiuntiva e nelle palpebre.

La forma acida di latanoprost ha una clearance plasmatica di 0,40 l/h/kg e un basso volume di distribuzione (0,16 l/kg), con una breve emivita plasmatica (17 minuti). Dopo somministrazione oculare topica la biodisponibilità sistemica della forma attiva di latanoprost è del 45%. La forma acida 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 sull'animale hanno dimostrato che i metaboliti principali, 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, esercitano un'attività biologica trascurabile o nulla e sono escreti principalmente nell'urina.

#### *Timololo*

La concentrazione massima di timololo nell'umor acqueo è raggiunta circa un'ora dopo la somministrazione topica del collirio. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e la massima concentrazione plasmatica di 1 ng/ml si raggiunge 10-20 minuti dopo la somministrazione topica giornaliera di una goccia oculare in ogni occhio (300 microgrammi/giorno). L'emivita plasmatica del timololo è di circa 6 ore. Il timololo è ampiamente metabolizzato nel fegato. I metaboliti sono escreti nelle urine con parte del timololo non modificato.

#### *Latanoprost/timololo 0,05/5,0 mg/ml collirio, soluzione*

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra latanoprost e timololo, sebbene si rilevi un aumento di circa due volte nella concentrazione della forma acida di latanoprost nell'umor acqueo da 1 a 4 ore dopo la somministrazione di latanoprost/timololo collirio, soluzione 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 di latanoprost e timololo somministrate contemporaneamente. Gli studi condotti su ciascuno dei due componenti non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base dei dati di *safety pharmacology*, genotossicità e cancerogenicità. Il latanoprost non ha influenzato la cicatrizzazione della ferita corneale nell'occhio del coniglio, mentre il timololo ha inibito questo processo nell'occhio del coniglio e della scimmia quando è stato somministrato più di una volta al giorno.

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

Il timololo non ha evidenziato effetti sulla fertilità maschile e femminile nel ratto, né un potenziale teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato

Sodio cloruro

Disodio fosfato anidro

Benzalconio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2. Incompatibilità**

Studi *in vitro* hanno mostrato la formazione di un precipitato quando colliri contenenti tiomersal sono mescolati a latanoprost/timololo collirio, soluzione. Se tali farmaci sono usati in concomitanza con Latanoprost e Timololo Aurobindo, il collirio deve essere somministrato con un intervallo di almeno 5 minuti.

## **6.3. Periodo di validità**

27 mesi

Dopo la prima apertura del contenitore: 4 settimane

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

Conservare in frigorifero (2° C - 8° C).

Dopo la prima apertura del contenitore: Non conservare a temperatura superiore a 25° C. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Flacone in LDPE (5 ml) e contagocce a beccuccio, tappo a vite in HDPE con chiusura di sicurezza in LDPE.

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

*Confezioni:*

1 flacone da 2,5 ml

3 flaconi da 2,5 ml

6 flaconi da 2,5 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il tappo a vite con chiusura di sicurezza deve essere tolto prima dell'uso.

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

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

AIC n. 042047011 – 0,05 mg/ml + 5,0 mg/ml collirio soluzione, 1 flacone da 2,5 ml in LDPE

AIC n. 042047023 – 0,05 mg/ml + 5,0 mg/ml collirio soluzione, 3 flacone da 2,5 ml in LDPE

AIC n. 042047035 – 0,05 mg/ml + 5,0 mg/ml collirio soluzione, 6 flacone da 2,5 ml in LDPE

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

22/10/2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco