

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: benzalconio cloruro 200 microgrammi/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

La soluzione è un liquido chiaro, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO), in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e in pazienti con ipertensione oculare che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico o agli analoghi delle prostaglandine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

In caso di mancata somministrazione di una dose, il trattamento deve continuare con la dose successiva, come prescritto. La dose non deve superare una goccia al giorno nell'occhio(i) da trattare.

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

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

Quando si utilizza l'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico viene ridotto. Questo può comportare una diminuzione degli effetti sistemici indesiderati e un aumento dell'attività locale.

4.3 Controindicazioni

Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è controindicato nei pazienti affetti da:

- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusa asma bronchiale, o anamnesi di asma bronchiale, malattia polmonare cronica ostruttiva grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker. Insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno.
- Ipersensibilità ai principi attivi (latanoprost o timololo) o a qualsiasi altro eccipiente elencato nella sezione 6.1.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni per l'uso

Effetti sistemici

Come altri agenti oftalmici per uso topico, latanoprost e timololo possono essere assorbiti per via sistemica. Data la componente beta-adrenergica, cioè timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse osservate con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore a quella della somministrazione sistemica. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere la sezione 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari (ad es. coronaropatia, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata in modo critico e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti affetti da patologie cardiovascolari devono essere monitorati per verificare la presenza di segni di peggioramento di queste patologie e delle reazioni avverse.

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

Patologie vascolari

I pazienti affetti da gravi disturbi circolatori periferici (per esempio forme gravi di malattia o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Dopo la somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo nei pazienti asmatici.

Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

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

Ipertiroidismo

I beta-bloccanti possono anche mascherare segni di ipertiroidismo.

Patologie della cornea

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

Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del blocco dei recettori beta adrenergici sistemici possono essere potenziati se il timololo viene somministrato a pazienti che ricevono già un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere osservata attentamente. L'uso di due beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere la sezione 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante l'assunzione dei beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopìa o con anamnesi di gravi reazioni anafilattiche verso una varietà di allergeni, possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alla dose abituale di adrenalina usata per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Anestesia chirurgica

I preparati beta-bloccanti oftalmologici possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo timololo.

Terapia concomitante

Il timololo può interagire con altri farmaci, (vedere la sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è somministrato a pazienti che ricevono già un agente beta-bloccante sistemico. L'uso di due beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato.

Latanoprost può alterare gradualmente il colore dell'iride aumentando la quantità di pigmento marrone. Similmente all'esperienza con latanoprost gocce oftalmiche, nel 16-20% di tutti i pazienti trattati con Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione per un periodo superiore ad un anno è stata osservata un'amentata pigmentazione dell'iride (basata su fotografie). Questo effetto è stato notato soprattutto in pazienti con iridi di colore disomogeneo, ad es. verde-marrone, giallo-marrone o blu/grigio-marrone, ed è dovuto a un aumento del contenuto di melanina nei melanociti dello stroma dell'iride.

Di solito la pigmentazione marrone attorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica dell'occhio interessato, ma tutta l'iride o settori di essa possono scurirsi. 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 che ne deriva può essere permanente.

Nevi o areole di normale iperpigmentazione dell'iride non sono stati influenzati dal trattamento.

Non è stato osservato accumulo di pigmento nel trabecolato sclero-corneale o in altre parti della camera anteriore, ma i pazienti devono essere controllati sistematicamente e, in base alla situazione clinica, il trattamento può essere sospeso se si verificasse un aumento della pigmentazione dell'iride.

Prima dell'inizio del trattamento i pazienti devono essere informati della possibilità di un cambiamento del colore dell'occhio. Il trattamento unilaterale può causare un'eterocromia permanente.

Non esiste esperienza documentata, circa l'utilizzo di latanoprost in presenza di glaucoma infiammatorio, neovascolare, ad angolo chiuso cronico o congenito, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario. Latanoprost ha effetti nulli o scarsi sulla pupilla, ma non si ha alcuna esperienza documentata in merito ad attacchi acuti di glaucoma ad angolo chiuso. Pertanto, si deve usare cautela nell'impiego di Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione in queste circostanze, finché non si ottenga una maggiore esperienza.

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

Durante il trattamento con latanoprost è stato riportato edema maculare, incluso edema maculare cistoide. Questi eventi si sono verificati soprattutto in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con la rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati di edema maculare. In questi pazienti Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione deve essere usato con cautela.

Con somministrazione di farmaci che inibiscono la produzione dell'umore acqueo (ad es. timololo, acetazolamide) è stato riportato distacco coroidale dopo procedure chirurgiche di filtrazione.

Uso di lenti a contatto

Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione contiene benzalconio cloruro che è comunemente usato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riportato che il benzalconio cloruro è causa di cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica, può causare irritazione oculare ed è noto per decolorare le lenti a contatto morbide. Si richiede un attento monitoraggio nei pazienti affetti da secchezza oculare che utilizzano Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione frequentemente o per periodi prolungati, o nei casi in cui la cornea sia compromessa. Le lenti a contatto possono assorbire il benzalconio cloruro e devono essere rimosse prima di applicare Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere la sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione).

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi d'interazione non sono stati effettuati.

Sono stati riportati casi d'innalzamento eccessivo della pressione intraoculare in seguito alla concomitante somministrazione oftalmica di due analoghi delle prostaglandine. Pertanto la somministrazione di due o più prostaglandine, analoghi delle prostaglandine o derivati delle prostaglandine non è raccomandata.

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del blocco dei recettori beta adrenergici sistemici possono essere potenziati quando Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è somministrato a pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante orale, e l'uso topico di due o più beta-bloccanti non è raccomandato.

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti per uso oftalmico e adrenalina (epinefrina).

Vi è un rischio potenziale di effetti additivi con conseguente ipotensione e/o bradicardia marcata quando si somministra una soluzione di beta-bloccanti oftalmici in concomitanza a calcio-antagonisti orali, guanetidina o agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici o parasimpaticomimetici.

Durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo, è stato riportato un potenziamento del blocco sistemico dei recettori beta adrenergici (ad es., riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

I beta-bloccanti possono esacerbare l'ipertensione reattiva che può far seguito alla sospensione della clonidina.

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico dei farmaci antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi d'ipoglicemia (vedere la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni per l'uso).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Latanoprost

I dati riguardanti l'uso di latanoprost in donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati.

Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere la sezione 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è conosciuto.

Timololo

Non esistono dati adeguati sull'uso di timololo nelle donne in gravidanza. Timololo non deve essere usato durante la gravidanza, salvo in casi di evidente necessità. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere la sezione 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rivelato effetti malformativi, ma hanno mostrato un rischio di ritardo della crescita intrauterina se i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi di blocco dei recettori beta adrenergici (ad es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita.

Di conseguenza Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione non deve essere usato in gravidanza (vedere la sezione 5.3).

Allattamento

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di timololo nel collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici di blocco dei recettori beta adrenergici nel neonato. Per diminuire l'assorbimento sistemico, vedere la sezione 4.2.

Conseguentemente Latanoprost e i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione non deve essere usato nelle donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione sulla fertilità.

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

L'instillazione di collirio può causare un annebbiamento transitorio della vista. I pazienti non devono guidare o usare macchinari, fino a quando questo effetto non si è risolto.

4.8 Effetti indesiderati

Per quanto concerne il latanoprost, la maggioranza degli effetti indesiderati riguarda il sistema oculare. Durante la fase di estensione degli studi clinici registrativi di Latanoprost e Timololo, nel 16-20% dei pazienti è stato riscontrato un aumento della pigmentazione dell'iride, che può risultare permanente. In uno studio in aperto di 5 anni sulla sicurezza di latanoprost, è stata riscontrata la pigmentazione dell'iride nel 33% dei pazienti (vedere la sezione 4.4). Gli altri eventi avversi oculari sono in genere transitori e si manifestano alla somministrazione della dose.

Timololo, come altri farmaci oftalmici per uso topico, viene assorbito all'interno della circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i farmaci beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella della somministrazione sistemica.

Le reazioni indesiderate elencate comprendono le reazioni osservate con farmaci della categoria dei beta-bloccanti oftalmici.

Gli eventi avversi sono classificati secondo la frequenza come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune: (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune: (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro: (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) .

Gli effetti indesiderati correlati al trattamento, e osservati negli studi clinici con Latanoprost e Timololo 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione sono elencati di seguito.

Patologie del sistema nervoso

Non comune: cefalea.

Patologie dell'occhio

Molto comune: aumentata pigmentazione dell'iride.

Comune: irritazione oculare (incluso irritazione, 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: eruzione cutanea, prurito.

Sono stati riportati ulteriori eventi avversi legati all'uso dei singoli componenti di Latanoprost e Timololo 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione sia negli studi clinici, sia nelle segnalazioni spontanee, sia nella letteratura disponibile.

Per **latanoprost**, questi sono:

Infezioni e infestazioni

Cheratite erpetica.

Patologie del sistema nervoso

Capogiri.

Patologie dell'occhio

Cambiamenti delle ciglia e della peluria (allungamento, ispessimento, pigmentazione e infoltimento). Erosioni epiteliali puntate, edema periorbitale, iriti/uveiti, edema maculare (in pazienti afachici, pseudofachici con rottura della capsula posteriore del cristallino, o in pazienti con fattori di rischio accertati per edema maculare), secchezza oculare, cheratite, edema corneale e erosioni, alterato orientamento delle ciglia talvolta risultante in irritazione degli occhi e cisti dell'iride.

Patologie cardiache

Aggravamento dell'angina in pazienti con patologia preesistente, 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 il **timololo** questi sono:

Disturbi del sistema immunitario

Segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria, e eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Depressione, perdita di memoria, riduzione della libido, insonnia, incubi.

Patologie del sistema nervoso

Capogiri, parestesia, ischemia cerebrale, accidente cerebrovascolare, aumento dei segni e sintomi di miastenia grave, sincope e cefalea.

Patologie dell'occhio

Segni e sintomi d'irritazione oculare (ad es. bruciore, irritazione, prurito, lacrimazione e arrossamento), blefarite, cheratite, visione offuscata, ridotta sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione della cornea, disturbi della visione tra cui alterazioni della rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), diplopia, ptosi, distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedere la sezione 4.4 speciali avvertenze e opportune precauzioni per l'uso).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con malattia broncospastica preesistente), dispnea, tosse.

Patologie gastrointestinali

Disgeusia, nausea, diarrea, dispepsia, bocca secca, dolori addominali, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Disfunzione sessuale, riduzione della libido.

Patologie sistemiche e condizioni relativi alla sede di somministrazione

Astenia/affaticamento.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio con Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione 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.

Trattamento

In caso d'ingestione accidentale per via orale di latanoprost le seguenti informazioni possono essere utili:

Trattamento: Lavanda gastrica se necessario un 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, capogiri, 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, agenti beta-bloccanti - timololo, associazioni.

Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione è composto da due componenti: latanoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata (PIO) con meccanismi d'azione diversi e l'effetto combinato porta a una maggiore diminuzione della PIO rispetto ai componenti somministrati singolarmente.

Latanoprost, un analogo della prostaglandina $F_{2\alpha}$ è un agonista selettivo del recettore prostanoide FP che riduce la PIO aumentando il deflusso dell'umore acqueo. Il meccanismo d'azione principale consiste nell'aumento del deflusso uveosclerale. È stato inoltre riportato nell'uomo un aumento nella facilità di deflusso (riduzione della resistenza al deflusso trabecolare). Latanoprost non ha un effetto significativo sulla produzione di umore acqueo, sulla barriera emato-acquosa o sulla circolazione sanguigna intraoculare. Dall'angiografia con fluoresceina risulta che il trattamento cronico con latanoprost negli occhi di scimmie che abbiano subito l'estrazione, 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 dei recettori beta-1 e beta-2 adrenergici (non selettivo) privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca di effetto sedativo diretto a livello del miocardio e di attività di stabilizzante di membrana. Timololo abbassa la PIO diminuendo la formazione di acqueo nell'epitelio ciliare. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile l'inibizione dell'aumentata sintesi di AMP ciclico causata da stimolazione endogena beta-adrenergica. Non è stato riscontrato che timololo influisca in modo significativo sulla permeabilità della barriera emato-acquosa a proteine plasmatiche. Nei conigli, in trattamento cronico, timololo si è dimostrato inefficace sul flusso ematico oculare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

In studi di "dose finding", Latanoprost /Timololo ha portato a diminuzioni significativamente più elevate della PIO media diurna rispetto a latanoprost e a timololo somministrati una volta al giorno in monoterapia.

In due studi clinici controllati a 6 mesi in doppio cieco sono stati paragonati gli effetti di riduzione della PIO di Latanoprost /Timololo con quelli della monoterapia con latanoprost e timololo in pazienti con una PIO di almeno 25 mmHg o più elevata. Dopo un periodo di "run-in" di 2-4 settimane con timololo (diminuzione media di 5 mmHg della PIO dall'arruolamento) sono state osservate ulteriori riduzioni della PIO media diurna di 3.1, 2.0 e di 0.6 mmHg dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente con Latanoprost /Timololo, latanoprost e timololo (due volte al giorno). L'effetto di abbassamento della PIO con Latanoprost /Timololo è stato mantenuto nei 6 mesi di estensione in aperto di questi studi.

I dati esistenti suggeriscono che la somministrazione alla sera può essere più efficace nella riduzione della PIO della somministrazione alla mattina. Tuttavia, quando si valuta se raccomandare la somministrazione alla mattina o alla sera, si deve considerare in modo adeguato lo stile di vita del paziente e la probabilità che si attenga a quanto raccomandato.

In caso d'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 d'azione di Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione 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 nella cornea, dopo idrolisi enzimatica nella forma acida di latanoprost, diventa biologicamente attivo. Il profarmaco è ben assorbito attraverso la cornea e tutto il farmaco che entra nell'umore acqueo viene interamente idrolizzato durante il passaggio attraverso la cornea. Studi nell'uomo indicano che il picco di concentrazione nell'umore acqueo, circa 15-30 ng/ml, viene raggiunto circa 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 acida di Latanoprost ha una clearance plasmatica di 0,40 l/h/kg e un basso volume di distribuzione, 0,16 l/kg, risultante in una breve emivita plasmatica, 17 minuti. Dopo somministrazione oculare topica la biodisponibilità sistemica della forma acida di latanoprost è del 45%. La forma acida di latanoprost si lega alle proteine plasmatiche per l'87%.

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

Timololo

La massima concentrazione di timololo nell'umore acqueo si raggiunge dopo circa un'ora dalla 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 di collirio 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 del timololo immutato.

Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

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 e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione rispetto alla monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è ben stabilito. 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 il 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 nessun potenziale effetto teratogeno è stato stabilito nel ratto e nel coniglio. Nel ratto non è stata riscontrata tossicità embrionale con dosi fino a 250 microgrammi/kg/giorno per via endovenosa. Tuttavia nel coniglio a dosi di 5 microgrammi/kg/giorno (circa 100 volte la dose clinica) e oltre, somministrate per via endovenosa, 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 effetto teratogeno nel topo, ratto e coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Benzalconio cloruro

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico anidro
Soluzione di acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Soluzione di sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Studi in vitro hanno mostrato che quando colliri contenenti tiomersal sono mescolati a Latanoprost e Timololo maleato collirio soluzione, si forma un precipitato. Se tali farmaci sono usati in concomitanza a Latanoprost e Timololo FDC Pharma 50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione, il collirio deve essere somministrato con un intervallo di almeno 5 minuti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 2 anni.

Dopo l'apertura del contenitore: 4 settimane.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

Dopo l'apertura del flacone: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere il flacone nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone in LDPE (5 ml) con tappo contagocce che comprende un tappo a vite giallo in LDPE che copre un ugello in LDPE con protezione antipolvere a prova di manomissione, che chiude ermeticamente il tappo del flacone. Un flacone è confezionato in un astuccio esterno.

Ogni flacone contiene 2,5 ml di collirio.

Confezioni da: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml e 6 x 2,5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e la manipolazione

La protezione antipolvere a prova di manomissione deve essere rimossa prima dell'uso.

Qualsiasi prodotto medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito conformemente alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FDC Pharma

Unit 6 Fulcrum 1, Solent Business Park, Solent Way, Whiteley, Fareham, Hampshire ,
PO15 7FE

Regno Unito

Tel: +44 (0) 1489 565222

Fax: +44 (0) 1489 565222

E-mail: fdcil@btconnect.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040873010 "50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone LDPE 2,5 ml

040873022 "50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 3 flaconi LDPE 2,5 ml

040873034 "50 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 6 flaconi LDPE 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n 276/2013 del 07/03/2013 GU n 69 del 22/03/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-