

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Loyada 15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml di soluzione contiene: 15 microgrammi di tafluprost e 5 mg di timololo (come maleato).

Un contenitore monodose (0,3 ml) di collirio, soluzione, contiene 4,5 microgrammi di tafluprost e 1,5 mg di timololo.

Una goccia (circa 30 µl) contiene circa 0,45 microgrammi di tafluprost e 0,15 mg di timololo.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Collirio, soluzione in contenitore monodose (collirio).

Soluzione limpida e incolore con un pH di 6,0-6,7 e osmolalità pari a 290-370 mOsm/kg.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Riduzione della pressione intraoculare (IOP) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che non rispondono in maniera adeguata alla monoterapia topica con beta-bloccanti o analoghi delle prostaglandine e necessitano di una terapia di associazione e che trarrebbero beneficio dall'uso di colliri privi di conservanti.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La terapia raccomandata è una goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i) una volta al giorno.

Se si dimentica una dose, il trattamento deve essere proseguito assumendo la dose successiva come pianificato. La dose non deve superare l'applicazione di una goccia al giorno nell'occhio(i) affetto(i).

Loyada è una soluzione sterile priva di conservanti confezionata in contenitore monodose. Esclusivamente monouso, un contenitore è sufficiente per il trattamento di entrambi gli occhi. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata immediatamente dopo l'uso.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Loyada in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

L'uso di Loyada non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

##### *Uso negli anziani*

Non c'è necessità di modificare la dose nei pazienti anziani.

*Uso in caso di dannorenale/compromissione epatica*

I colliri a base di tafluprost e timololo non sono stati studiati in pazienti con dannorenale compromissione /epatica pertanto Loyada deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

#### Modo di somministrazione

##### **Uso oftalmico**

Per ridurre il rischio di scurimento della cute palpebrale i pazienti devono rimuovere eventuali residui di soluzione dalla pelle.

L'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti consente di diminuire l'assorbimento sistemico. In questo modo si può ottenere la riduzione degli effetti indesiderati sistemici e l'aumento dell'attività locale.

Se si utilizza più di un medicinale oftalmico topico, i prodotti devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Le lenti a contatto devono essere rimosse prima dell'applicazione del collirio e possono essere rimesse dopo 15 minuti.

Ai pazienti deve essere raccomandato di evitare di fare entrare il contenitore in contatto con l'occhio o con le strutture limitrofe al fine di evitare lesioni oculari (vedere le istruzioni per l'uso).

Ai pazienti va inoltre spiegato che le soluzioni oculari, se non correttamente maneggiate, possono essere contaminate da batteri comuni, in grado di causare infezioni oculari. L'uso di soluzioni contaminate può arrecare gravi danni all'occhio e successiva perdita della vista.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, grave pneumopatia cronica ostruttiva.

Bradycardia sinusale, sindrome del seno malato, inclusi blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker. Insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Effetti sistemici:*

Analogamente ad altri prodotti oftalmici a uso topico, tafluprost e timololo vengono assorbiti a livello sistemico. Per via della componente beta-adrenergica rappresentata dal timololo, è possibile incorrere negli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari o di altra natura osservati con la somministrazione di bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quanto riportato con la somministrazione sistemica. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

##### *Patologie cardiache:*

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, il trattamento con beta-bloccanti deve essere valutato con estrema cautela e occorre prendere in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo per l'insorgenza di segni di peggioramento di tali patologie e di reazioni avverse. A causa degli effetti negativi sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela unicamente a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

#### *Patologie vascolari:*

I pazienti con gravi problemi/disturbi della circolazione periferica (ossia forme gravi della malattia di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

#### *Patologie respiratorie:*

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, inclusa la morte per broncospasmo in pazienti asmatici. Loyada deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva (COPD) lieve/moderata e solo nei casi in cui i potenziali benefici superino i rischi potenziali.

#### *Ipoglicemia/diabete:*

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti con ipoglicemia spontanea o con diabete instabile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di un'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono inoltre mascherare eventuali segni di ipertiroidismo. L'interruzione improvvisa della terapia con beta-bloccanti può causare un rapido peggioramento dei sintomi.

#### *Malattie corneali:*

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

#### *Altri beta-bloccanti:*

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati in caso di somministrazione di timololo (un componente di Loyada) a pazienti già in terapia con beta-bloccanti sistemici. La risposta di questi pazienti deve essere tenuta sotto stretta osservazione. L'uso di due bloccanti  $\beta$ -adrenergici topici non è raccomandato.

#### *Glaucoma ad angolo chiuso:*

Nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, l'obiettivo immediato del trattamento è ottenere la riapertura dell'angolo. Ciò richiede il restringimento della pupilla con un miotico. Timololo produce scarsi effetti o nessun effetto sulla pupilla. Se il timololo è usato per ridurre una pressione intraoculare elevata in presenza di glaucoma ad angolo chiuso, deve essere usato insieme a un miotico e non da solo.

#### *Reazioni anafilattiche:*

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica a vari allergeni possono dimostrarsi maggiormente reattivi alla stimolazione ripetuta con tali allergeni e non responsivi alle dosi abituali di adrenalina utilizzate per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

#### *Distacco di corioide:*

Il distacco di corioide è stato documentato a seguito della somministrazione di terapia soppressiva acquosa (ad es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

#### *Anestesia chirurgica:*

I preparati oftalmici ad azione beta-bloccante possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, ad esempio, dell'adrenalina. Se il paziente è in trattamento con timololo, l'anestesista deve essere informato.

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati in merito alla possibilità di cambiamenti nella crescita delle ciglia, scurimento della cute palpebrale e aumento della pigmentazione dell'iride in associazione all'uso di tafluprost. Alcuni di questi cambiamenti possono essere permanenti e possono causare differenze di aspetto tra i due occhi nel caso in cui il trattamento sia unilaterale.

Il cambiamento della pigmentazione dell'iride è un processo lento che può richiedere diversi mesi per rendersi apprezzabile. Il cambiamento del colore dell'occhio è stato osservato soprattutto in pazienti con iridi a colorazione mista, ad es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone. Nei casi di trattamento unilaterale, il rischio di eterocromia permanente è concreto.

Esiste la possibilità che si verifichi crescita di peli in aree dove la soluzione di tafluprost viene ripetutamente a contatto con la superficie della pelle.

Non sono disponibili esperienze sull'uso di tafluprost in pazienti con glaucoma neovascolare, ad angolo chiuso, ad angolo stretto o congenito. Esiste solo un'esperienza limitata con tafluprost in pazienti afachici e con glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo.

Si raccomanda cautela nell'uso di tafluprost in pazienti afachici, pseudofachici con lacerazione della capsula posteriore del cristallino o con lenti in camera anteriore o nei pazienti con fattori di rischio noti per edema maculare cistoide o iriti/uveiti.

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

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Esiste un rischio potenziale di effetti additivi che causano ipotensione e/o bradicardia marcata in caso di somministrazione concomitante di una soluzione oftalmica a base di beta-bloccanti con calcioantagonisti orali, bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

La somministrazione di bloccanti  $\beta$ -adrenergici orali può causare la riacutizzazione dell'ipertensione reattiva che può conseguire alla sospensione della clonidina.

In caso di trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato segnalato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Occasionalmente è stata segnalata midriasi secondaria a uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina.

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

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Loyada in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Loyada.

Loyada non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia palesemente necessario (qualora non siano disponibili altre opzioni terapeutiche).

##### *Tafluprost:*

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di tafluprost nelle donne in gravidanza. Tafluprost può causare effetti farmacologici dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

##### *Timololo:*

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di timololo nelle donne in gravidanza. Timololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia palesemente necessario. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Dagli studi epidemiologici non sono emersi effetti malformativi ma è stato evidenziato un rischio di ritardo di crescita intrauterina in caso di somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Sono stati inoltre osservati segni e sintomi di beta-blocco (ad es. bradicardia, ipotensione, sofferenza respiratoria e ipoglicemia) nel

neonato in caso di somministrazione di beta-bloccanti fino al momento del parto. Se la somministrazione di Loyada viene proseguita fino al parto, il neonato deve essere tenuto sotto stretto controllo durante i primi giorni di vita.

#### Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Alle dosi terapeutiche di timololo in collirio è tuttavia improbabile che nel latte siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici di beta-blocco nel lattante. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere il paragrafo 4.2.

Non è noto se tafluprost e/o i relativi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati tossicologici disponibili da modelli animali hanno mostrato l'escrezione di tafluprost e/o dei relativi metaboliti nel latte (per maggiori dettagli vedere paragrafo 5.3). Alle dosi terapeutiche di tafluprost in collirio è tuttavia improbabile che nel latte siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici nel lattante.

A titolo precauzionale, l'allattamento non è raccomandato in caso di trattamento con Loyada.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Loyada sulla fertilità umana.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Loyada sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Se con l'instillazione del collirio si manifestano reazioni avverse come un temporaneo offuscamento della vista, il paziente deve attendere di sentirsi bene e aspettare che la vista ritorni nitida prima di mettersi alla guida o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Più di 484 pazienti sono stati trattati con Loyada nell'ambito di studi clinici. L'evento avverso correlato al trattamento riportato con maggiore frequenza è stato l'iperemia congiuntivale/oculare. Questo evento avverso si è verificato nel 7 % circa dei pazienti coinvolti negli studi clinici condotti in Europa, si è manifestato con entità lieve nella maggior parte dei casi ed è stato associato all'interruzione del trattamento nell'1,2 % dei pazienti.

Le reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici su Loyada si sono limitate a quelle precedentemente documentate in relazione all'uso dei singoli principi attivi, tafluprost o timololo. Durante gli studi clinici non sono state osservate nuove reazioni avverse specifiche per Loyada. Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse sono state di tipo oculare e di entità lieve o moderata; nessuna ha assunto connotazioni gravi.

Analogamente ad altri prodotti oftalmici a uso topico, tafluprost e timololo vengono assorbiti a livello sistemico. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza delle reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quanto segnalato con la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono le reazioni osservate all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate nell'ambito di studi clinici su Loyada (all'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente). La frequenza delle possibili reazioni avverse sotto elencate è definita sulla base della seguente convenzione:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei

dati disponibili

### Loyada (tafluprost/timololo in associazione)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Non comune	Cefalea.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Comune	Iperemia congiuntivale/oculare, prurito oculare, dolore oculare, alterazioni delle ciglia (aumento di lunghezza, spessore e numero), alterazione del colore delle ciglia, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, visione offuscata, fotofobia.
	Non comune	Sensibilità oculare anormale, secchezza oculare, fastidio oculare, congiuntiviti, eritema palpebrale, allergia oculare, edema palpebrale, cheratiti puntata superficiale, aumento della lacrimazione, infiammazione della camera anteriore, astenopia, blefariti.

Di seguito sono riportate altre reazioni avverse osservate con i singoli principi attivi (tafluprost o timololo) e che possono manifestarsi anche con Loyada:

### Tafluprost

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
<b>Patologie dell'occhio</b>	Acuità visiva ridotta, aumento della pigmentazione dell'iride, pigmentazione palpebrale, edema congiuntivale, secrezione oculare, cellule in camera anteriore, flare della camera anteriore, congiuntiviti allergiche, pigmentazione congiuntivale, follicoli congiuntivali, approfondimento del solco palpebrale, iriti/uveiti, edema maculare/edema maculare cistoide.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Ipertricosi della palpebra.
<b>Patologie respiratorie</b>	Riacutizzazione dell'asma, dispnea.

### Timololo

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Segni e sintomi di reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi, prurito.

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipoglicemia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Depressione, insonnia, incubi, perdita di memoria, nervosismo.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro, sincope, parestesia, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia grave, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Cheratite, ridotta sensibilità corneale, disturbi visivi inclusi cambiamenti di rifrazione (dovuti in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), ptosi, diplopia, distacco dicoroide conseguente a intervento di chirurgia filtrante, (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), lacerazione, erosione della cornea.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Tinnito.
<b>Patologie cardiache</b>	Bradycardia, dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, arresto cardiaco, blocco cardiaco, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca.
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione, claudicazione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, broncospasmo (prevalentemente in pazienti con malattia broncospastica preesistente), insufficienza respiratoria, tosse.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, disgeusia, dolore addominale, vomito.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o aggravamento della psoriasi, eruzione cutanea.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Lupus eritematoso sistemico, mialgia, artropatia.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Malattia di Peyronie, calo della libido, disfunzione sessuale.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia/affaticamento, sete.

In alcuni pazienti con cornea significativamente danneggiata sono stati segnalati casi molto rari di calcificazione corneale in associazione all'uso 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: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con tafluprost o che sia associato a tossicità.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio accidentale con timololo, con conseguenti effetti sistemici simili a quelli osservati con i bloccanti beta-adrenergici sistemici, tra cui capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo e arresto cardiaco (vedere anche paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio con Loyada, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Timololo non è rimosso rapidamente mediante dialisi.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antiglaucoma e miotici, beta-bloccanti, codice ATC: S01ED51

##### Meccanismo d'azione

Loyada è una combinazione fissa di due principi attivi: tafluprost e timololo. Questi due principi attivi riducono la pressione intraoculare (IOP) sfruttando meccanismi d'azione complementari e il loro effetto combinato determina un'ulteriore riduzione della pressione intraoculare rispetto ai due preparati usati singolarmente.

Tafluprost è un analogo fluorinato della prostaglandina F<sub>2α</sub>. Tafluprost acido, il metabolita biologicamente attivo di tafluprost, è un agonista altamente potente e selettivo del recettore prostanoide umano FP. Studi di farmacodinamica sulla scimmia indicano che tafluprost riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso uveosclerale dell'umore acqueo.

Timololo maleato è un bloccante non selettivo del recettore beta-adrenergico. L'esatto meccanismo d'azione di timololo maleato nella riduzione della pressione intraoculare non è ancora stato chiaramente definito, sebbene uno studio con fluoresceina e altri studi di tonografia indicano che la sua azione prevalente possa essere correlata a una minore formazione di umore acqueo. In alcuni studi, tuttavia, è stato osservato anche un leggero aumento della facilità di deflusso.

##### Efficacia clinica

In uno studio della durata di 6 mesi (n=400) condotto su pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare e pressioni intraoculari medie non trattate comprese tra 24 e 26 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare esercitato da Loyada (somministrato una volta al giorno, al mattino) è stato messo a confronto con la somministrazione concomitante di tafluprost allo 0,0015 % (una volta al giorno, al mattino) e timololo allo 0,5 % (due volte al giorno). Loyada si è dimostrato non inferiore all'effetto di tafluprost 0,0015 % e timololo 0,5 % usati in concomitanza a tutti i timepoint e a tutte le visite, utilizzando il comune margine di non inferiorità di 1,5 mmHg. La riduzione diurna media della pressione intraoculare rispetto al basale è stata pari a 8 mmHg in entrambi i bracci all'endpoint primario di 6 mesi (con riduzioni comprese tra 7 e 9 mmHg in entrambi i bracci ai vari timepoint nell'arco della giornata in occasione delle visite dello studio).

In un altro studio della durata di 6 mesi (n=564) Loyada è stato messo a confronto con le rispettive monoterapie in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare e con pressioni



intraoculari medie non trattate comprese tra 26 e 27 mmHg. I pazienti non adeguatamente controllati con tafluprost 0,0015 % (pressione intraoculare pari o superiore a 20 mmHg in corso di terapia) o con timololo 0,5 % (pressione intraoculare pari o superiore a 22 mmHg in corso di terapia) sono stati randomizzati al trattamento con Loyada o con la stessa monoterapia. Alle visite della settimana 6, del mese 3 (endpoint primario di efficacia) e del mese 6, la riduzione diurna media della pressione intraoculare con Loyada è risultata statisticamente superiore a quella ottenuta con tafluprost somministrato una volta al giorno al mattino o con timololo somministrato due volte al giorno. La riduzione diurna media della pressione intraoculare rispetto al basale ottenuta con Loyada a 3 mesi è stata pari a 9 mmHg, a fronte di una riduzione di 7 mmHg documentata con entrambe le monoterapie. Le riduzioni della pressione intraoculare ottenute con Loyada ai vari timepoint nell'arco della giornata in occasione delle visite variavano dagli 8 ai 9 mmHg per il gruppo di confronto trattato con tafluprost in monoterapia e dai 7 ai 9 mmHg per il gruppo di confronto trattato con timololo in monoterapia.

I dati combinati dei pazienti trattati con Loyada con un'elevata pressione intraoculare al basale di 26 mmHg (media diurna) o superiore in questi due studi pilota (n=168) hanno mostrato che la riduzione diurna media della pressione intraoculare era pari a 10 mmHg all'endpoint primario (3 o 6 mesi), con valori compresi tra 9 e 12 mmHg ai vari timepoint durante l'arco della giornata.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Loyada in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche di tafluprost acido e timololo sono state studiate in volontari sani dopo somministrazione oculare singola e ripetuta di Loyada per otto giorni (una volta al giorno), tafluprost 0,0015 % (una volta al giorno) e timololo 0,5 % (due volte al giorno). Le concentrazioni plasmatiche di tafluprost acido raggiungevano il picco 10 minuti dopo la somministrazione e tornavano a valori al di sotto del limite inferiore di rilevanza (10 pg/ml) prima che fossero trascorsi 30 minuti dalla somministrazione di Loyada. L'accumulo di tafluprost acido risultava trascurabile e l' $AUC_{0-last}$  media (monoterapia:  $4,45 \pm 2,57$  pg·h/ml; Loyada:  $3,60 \pm 3,70$  pg·h/ml) e la  $C_{max}$  media (monoterapia:  $23,9 \pm 11,8$  pg/ml; Loyada:  $18,7 \pm 11,9$  pg/ml) di tafluprost acido risultavano entrambe leggermente più basse con Loyada rispetto a quanto osservato con tafluprost in monoterapia il giorno 8. Le concentrazioni plasmatiche di timololo raggiungevano il picco a valori di  $T_{max}$  mediani di 15 e 37,5 minuti dopo la somministrazione di Loyada rispettivamente nei giorni 1 e 8. Il giorno 8, l' $AUC_{0-last}$  media di timololo (monoterapia:  $5.750 \pm 2.440$  pg·h/ml; Loyada:  $4.560 \pm 2.980$  pg·h/ml) e la sua  $C_{max}$  media (monoterapia:  $1.100 \pm 550$  pg/ml; Loyada:  $840 \pm 520$  pg/ml) risultavano entrambe in una certa misura più basse con Loyada rispetto a quanto osservato con timololo in monoterapia. La più bassa esposizione plasmatica a timololo ottenuta con Loyada sembra essere dovuta al regime di somministrazione una volta al giorno adottato con Loyada rispetto al regime di duplice somministrazione giornaliera impiegato con timololo in monoterapia.

Tafluprost e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea. Nel coniglio, la penetrazione corneale di tafluprost con l'uso di Loyada è risultata simile a quella ottenuta con tafluprost monopreparato dopo un'unica instillazione, mentre la penetrazione di timololo con Loyada risultava leggermente inferiore al confronto con timololo monopreparato. Per tafluprost acido, l' $AUC_{4h}$  era di 7,5 ng·h/ml dopo la somministrazione di Loyada e 7,7 ng·h/ml dopo la somministrazione di tafluprost monopreparato. Per timololo, l' $AUC_{4h}$  era pari a 585 ng·h/ml e 737 ng·h/ml rispettivamente dopo la somministrazione di Loyada e timololo monopreparato. Il  $T_{max}$  per tafluprost acido era di 60 minuti sia con Loyada sia con tafluprost monopreparato, mentre per timololo il  $T_{max}$  era di 60 min con Loyada e di 30 min con timololo monopreparato.

### Distribuzione

### Tafluprost

Nella scimmia non è stata osservata una distribuzione specifica di tafluprost radiomarcato nel corpo iridociliare o nella corioide, compreso l'epitelio pigmentato retinico, indizio di bassa affinità per il pigmento melanina. In uno studio di autoradiografia dell'intero organismo condotto sul ratto, la concentrazione più elevata di radioattività è stata rilevata nella cornea, seguita dalle palpebre, dalla sclera e dall'iride. Al di fuori dell'occhio, la radioattività era distribuita a livello di apparato lacrimale, palato, esofago e tratto gastrointestinale, rene, fegato, cistifellea e vescica urinaria. Il legame di tafluprost acido all'albumina sierica umana *in vitro* è stato del 99 % con 500 ng/ml di tafluprost acido.

### Timololo

Nel coniglio, il livello di picco della radioattività correlata a timololo nell'umore acqueo è stato raggiunto dopo 30 minuti da un'applicazione singola di timololo <sup>3</sup>H-radiomarcato (soluzione allo 0,5 %: 20 µl/occhio) in entrambi gli occhi. Timololo viene eliminato dall'umore acqueo molto più rapidamente di quanto avvenga nei tessuti pigmentati dell'iride e del corpo ciliare.

### Biotrasformazione

#### Tafluprost

La principale via metabolica di tafluprost nell'uomo, sulla base di test *in vitro*, consiste nell'idrolisi al metabolita farmacologicamente attivo, tafluprost acido, che viene ulteriormente metabolizzato per glucuronidazione o betaossidazione. I prodotti della betaossidazione, acidi 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor di tafluprost, farmacologicamente inattivi, possono essere glucuronidati o idrossilati. Il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) non partecipa al metabolismo di tafluprost acido. In base allo studio del tessuto corneale del coniglio con enzimi purificati, la principale esterasi responsabile dell'idrolisi dell'estere a tafluprost acido è la carbossilesterasi. All'idrolisi può inoltre contribuire la butilcolinesterasi, ma non l'acetilcolinesterasi.

#### Timololo

Timololo è metabolizzato a livello epatico prevalentemente dall'enzima CYP2D6 in metaboliti inattivi, che vengono escreti principalmente per via renale.

### Eliminazione

#### Tafluprost

Nel ratto, in seguito alla somministrazione di una sola dose giornaliera di <sup>3</sup>H-tafluprost (soluzione oftalmica allo 0,005 %; 5 µl/occhio) per 21 giorni in entrambi gli occhi, è stato ritrovato negli escreti l'87 % circa della dose radioattiva totale. La percentuale della dose totale rinvenuta nelle urine era pari al 27-38 % circa, mentre quella escretata con le feci era del 44-58 % circa.

#### Timololo

L'emivita apparente di eliminazione dal plasma umano è di circa 4 ore. Timololo è ampiamente metabolizzato nel fegato e i metaboliti sono escreti con le urine congiuntamente a un 20 % di timololo immutato in seguito a somministrazione orale.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Loyada

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di studi di farmacocinetica oculare. Il profilo di sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è chiaramente definito.

## Tafluprost

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità sistemica a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Analogamente a quanto osservato con altri agonisti di PGF<sub>2</sub>, la somministrazione topica oculare di dosi ripetute di tafluprost nelle scimmie ha prodotto effetti irreversibili sulla pigmentazione dell'iride e un aumento reversibile dell'ampiezza della fessura palpebrale.

Nel ratto e nel coniglio è stata osservata un'aumentata contrattilità uterina *in vitro* con concentrazioni di tafluprost acido che superavano rispettivamente di 4 e 40 volte le concentrazioni plasmatiche massime di tafluprost acido nell'uomo. L'attività uterotonica di tafluprost non è stata testata in preparati uterini umani.

Studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti sul ratto e sul coniglio con somministrazione endovenosa. Nel ratto non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità o sulle fasi precoci dello sviluppo embrionale con esposizioni sistemiche oltre 12.000 volte l'esposizione clinica massima basata sulla C<sub>max</sub> o superiori a 2.200 volte basata sull'AUC.

In studi convenzionali di sviluppo embrio-fetale, tafluprost ha indotto una riduzione del peso corporeo fetale e un aumento delle perdite post-impianto. Tafluprost ha aumentato l'incidenza di anomalie scheletriche nel ratto e l'incidenza di malformazioni craniche, cerebrali e spinali nel coniglio. Nello studio condotto sul coniglio, i livelli plasmatici di tafluprost e dei relativi metaboliti sono risultati inferiori al livello di quantificazione.

In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale condotto sul ratto è stato osservato un aumento della mortalità neonatale, una riduzione del peso corporeo e un dispiegamento ritardato del padiglione auricolare nella prole esposta a dosi di tafluprost 20 volte superiori alla dose clinica.

Gli esperimenti condotti con tafluprost radiomarcato nel ratto hanno dimostrato che lo 0,1 % circa della dose applicata topicamente a livello oculare passava nel latte. Poiché l'emivita del metabolita attivo (tafluprost acido) nel plasma è molto breve (nell'uomo cessa di essere rilevabile dopo 30 minuti), la maggior parte della radioattività era probabilmente riconducibile a metaboliti con attività farmacologica scarsa o nulla. Sulla base del metabolismo di tafluprost e delle prostaglandine naturali, ci si attende una biodisponibilità orale molto bassa.

## Timololo

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo  
Disodio fosfato dodecaidrato  
Disodio edetato  
Polisorbato 80  
Acido cloridrico e/o sodio idrossido per l'aggiustamento del pH  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura della busta di alluminio: 28 giorni.

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

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

Dopo l'apertura della busta di alluminio:

- Conservare i contenitori monodose nella busta di alluminio originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Eliminare il contenitore monodose aperto e la soluzione eventualmente rimasta immediatamente dopo l'uso.

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

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE) confezionati in una busta in laminato alluminio-polietilene rivestito con carta. Ogni contenitore monodose ha un volume di riempimento di 0,3 ml e ogni busta di alluminio racchiude 10 contenitori.

Sono disponibili le seguenti confezioni: 30 contenitori monodose da 0,3 ml e 90 contenitori monodose da 0,3 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Santen Italy S.r.l.  
Via Roberto Lepetit  
8/10 - 20124 Milano  
(ITALIA)

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

AIC n.043622012 - "15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 30 x 0,3ml contenitori monodose in LDPE

AIC n.043622024 - "15 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione" 90 x 0,3ml contenitori monodose in LDPE

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

Data della prima autorizzazione: 04 marzo 2015

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