

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost/Timolol Apotex 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y 6,8 mg de maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol.

Excipiente con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

La solución es un líquido transparente e incoloro.

pH 5,5 – 6,5; osmolalidad 270 - 330 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular que no tengan una respuesta satisfactoria a los bloqueantes beta o análogos de prostaglandinas de uso tópico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendada para adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez al día.

Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de forma habitual. La dosis no debe exceder de una gota al día en el ojo (u ojos) afectado.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

Forma de administración

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos (ver sección 4.4).

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico por vía tópica, dichos productos deben administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Cuando se utiliza la oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento en la actividad local.

4.3. Contraindicaciones

Latanoprost/timolol Apotex está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno sino-auricular enfermo, bloqueo auricoventricular de segundo o tercer grado no controlados con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

Al igual que otros agentes oftálmicos de uso tópico, Latanoprost/Timolol Apotex es absorbido a nivel sistémico. Debido al componente betaadrenérgico timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas que las observadas con los bloqueantes β -adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración por vía oftálmica es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe evaluar de manera crítica el tratamiento con betabloqueantes y considerarse el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares para detectar signos de empeoramiento de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes sólo se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Después de la administración de timolol, se han detectado reacciones cardíacas, y raramente, muerte asociada a fallos cardíacos.

Trastornos vasculares

Los pacientes con trastornos severos de la circulación periférica / desordenes (por ejemplo, las formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma se han reportado después de la administración oftálmica de algunos beta-bloqueantes.

Latanoprost + timolol debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve / moderada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Hipoglucemia / diabetes

Los beta-bloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, como los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y

síntomas de una hipoglucemia aguda. Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades de la córnea

Los β -bloqueantes oftálmicos pueden inducir a la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben ser tratados con precaución.

Otros agentes β -bloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes pueden ser potenciados si timolol se administra a los pacientes que ya están han recibido agentes beta-bloqueantes sistémicos. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente observada. El uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos, no está recomendado (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos y no responder a las dosis habituales de adrenalina empleadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de la Coroides:

Desprendimiento de la coroides se ha detectado con la administración de terapia supresora acuosa (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

Preparaciones de beta-bloqueantes oftálmicos pueden bloquear los efectos de los agonistas β sistémicos, por ejemplo, adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando el paciente está recibiendo timolol.

Tratamiento concomitante:

Timolol puede interacciones con otros medicamentos, ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se recomienda el uso concomitante de dos beta-bloqueantes o de dos prostaglandinas.

Efectos oculares

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos mediante el incremento de la cantidad de pigmento marrón en el iris. De un modo similar a la experiencia con el colirio de latanoprost, se observó un incremento de la pigmentación del iris en un 16-20% del total de los pacientes tratados con Latanoprost/timolol Apotex durante un período de hasta un año (según fotografías). Este efecto se ha observado sobre todo en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón o azul-marrón/ gris-marrón, y se debe al incremento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero la totalidad del iris o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. En los pacientes con ojos de color homogéneo azul, gris, verde o marrón, el cambio solo se ha observado de forma rara en los ensayos clínicos con latanoprost durante dos años de tratamiento.

El cambio en el color del iris se produce lentamente y puede no ser apreciable durante varios meses o años y no se ha asociado con ningún síntoma ni alteraciones patológicas.

No se ha observado un aumento posterior en el pigmento marrón del iris después de la interrupción del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento.

No se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior, pero los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse si persiste el incremento de la pigmentación del iris.

Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

No existe experiencia documentada del uso de latanoprost en casos de glaucoma inflamatorio, neovascular, crónico de ángulo cerrado o congénito, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario.

El latanoprost tiene muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por lo tanto, en estos casos se recomienda usar Latanoprost/timolol Apotex con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

El latanoprost debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debe evitarse en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de la prostanglandina.

Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo edema macular cistoide. Estos informes proceden principalmente de pacientes afáquicos, pacientes pseudofáquicos con rotura en cápsula posterior del cristalino o de pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular. Latanoprost/timolol Apotex se debe usar con precaución en estos pacientes.

Uso de lentes de contacto

Latanoprost/Timolol Apotex contiene cloruro de benzalconio, un conservante que se usa frecuentemente en los productos oftálmicos. Se ha descrito que el cloruro de benzalconio provoca queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica, puede causar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Se precisa un estricto seguimiento con el uso frecuente o prolongado de Latanoprost/timolol Apotex en pacientes con sequedad ocular o en condiciones donde la córnea se vea afectada. Las lentes de contacto pueden absorber cloruro de benzalconio y se deben retirar antes aplicar Latanoprost/ Timolol y pueden volver a colocarse después de transcurridos 15 minutos (ver sección 4.2).

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción de medicamentos con Latanoprost + Timolol.

Ha habido notificaciones de elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por consiguiente, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Existe la posibilidad de efecto aditivo dando lugar a hipotensión y/o bradicardia notable cuando se administran de manera concomitante la solución oftálmica β -bloqueante junto con bloqueantes del canal del calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluidos amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina.

La potenciación de los betabloqueantes sistémicos (por ejemplo, disminución del ritmo cardiaco, depresión) ha sido notificada durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse cuando se administra Latanoprost/Timolol Apotex a pacientes que ya están tomando un bloqueante beta-adrenérgico por vía oral, por lo que no se recomienda el uso de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos de uso tópico.

Midriasis como resultado del uso concomitante de β -bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina) ha sido notificado ocasionalmente.

La reacción hipertensiva por la retirada brusca de clonidina puede potenciarse cuando se toman betabloqueantes.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Latanoprost:

No hay datos suficientes sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Timolol:

No existen datos suficientes sobre la utilización de timolol en mujeres embarazadas. Timolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones, pero muestran un riesgo de retardo de crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, los signos y síntomas de bloqueo beta (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) se han observado en el recién nacido cuando los beta-bloqueantes se han administrado hasta el parto. Si latanoprost + timolol se administra hasta el parto, el recién nacido deben ser monitorizados cuidadosamente durante los primeros días de vida.

En consecuencia, latanoprost + timolol no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección 5.3).

Lactancia

Los beta-bloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que una cantidad suficiente pueda estar presente en la leche materna para producir síntomas clínicos de tratamiento con beta-bloqueantes en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna.

Latanoprost + Timolol no debería ser utilizado en mujeres que están amamantando.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La instilación de colirios puede provocar una visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que este efecto desaparezca.

4.8. Reacciones adversas

Con respecto a latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En los datos procedentes de la fase de extensión de los ensayos pivotaes de Latanoprost/Timolol Apotex, el 16 – 20% de los pacientes desarrollaron un aumento de la pigmentación del iris que puede ser permanente. En un estudio de seguridad abierto de latanoprost de 5 años de duración el 33% de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris (ver sección 4.4). El resto de reacciones adversas oculares por lo general son transitorias y se producen con la administración de las dosis. Con respecto a timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas.

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos similares como se ve con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración por vía oftálmica es menor que para la administración sistémica. Las reacciones adversas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de los beta-bloqueantes oftálmicos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, observadas en ensayos clínicos con latanoprost y timolol.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia de la siguiente forma:

muy frecuentes	($\geq 1/10$)
frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
poco frecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
muy raras	($< 1/10.000$)
frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Aumento de la pigmentación del iris.
Frecuentes: Irritación ocular (incluyendo escozor, quemazón y picor), dolor ocular.
Poco frecuentes: Hiperemia ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, blefaritis, trastornos de la córnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: Erupción cutánea, prurito.

Se han notificado otras reacciones adversas específicas del uso individual de cada uno de los componentes concretos del medicamento, ya sea en estudios clínicos, en notificaciones espontáneas o en la literatura disponible.

Con respecto a latanoprost son:

Infecciones e infestaciones:

Queratitis herpética.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos

Trastornos oculares:

Cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad), erosiones epiteliales puntiformes, edema periorbitario, iritis/uveítis, edema macular (en pacientes afáquicos, pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular), sequedad ocular, queratitis, edema y erosiones corneales, crecimiento desviado de las pestañas causando a veces irritación ocular y quistes en el iris, fotofobia periorbital y cambios en el párpado como resultado del hundimiento del surco del ojo.

Trastornos cardiacos:

Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente, palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Asma, agravamiento del asma, disnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Oscurecimiento de la piel de los párpados.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Atralgia, dolor muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Dolor torácico.

Con respecto a timolol son:

Trastornos del sistema inmunológico:

Las reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada, prurito, reacciones anafilácticas.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio, depresión, pesadillas, pérdida de memoria, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, el aumento de los signos y síntomas de la miastenia gravis, mareos, parestesias y dolor de cabeza.

Trastornos oculares:

Los signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo quemazón, escozor, picazón, lagrimeo, enrojecimiento), blefaritis, queratitis, visión borrosa y desprendimiento coroideo después de cirugía de filtración (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), disminución de la sensibilidad corneal, ojo seco, erosión corneal, ptosis, diplopia.

Trastornos del oído y del laberinto:

El tinnitus

Trastornos cardíacos:

Bradycardia, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Hipotensión, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedades pre-existentes broncoespasmo), disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia, náuseas, dispepsia, diarrea, boca seca, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupciones en la piel.

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo:

Mialgia.

Trastorno del aparato reproductor y de la mama:

Disfunción sexual, disminución de la libido.

Trastornos generales y de administración:

Astenia / fatiga.

En algunos pacientes con las córneas dañadas significativamente, se ha comunicado, muy raramente, casos de calcificación corneal en asociación con el uso de fosfato contenido en las gotas para ojos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos en seres humanos en relación con la sobredosis con Latanoprost/Timolol Apotex. Los síntomas de una sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco. Si se producen estos síntomas el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa con facilidad.

A parte de la irritación ocular y la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos causados por la sobredosis con latanoprost.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost por vía oral: Tratamiento: Lavado gástrico si fuera necesario. Tratamiento sintomático.

El latanoprost sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo ningún síntoma; sin embargo, una dosis de 5,5-10 microgramos/kg produjo náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. Estos síntomas fueron de intensidad de leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento en el plazo de 4 horas después de finalizar la perfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos - agentes betabloqueantes - timolol, combinaciones
Código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Latanoprost/Timolol Apotex 50 microgramos/5 mg colirio en solución consta de dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción diferentes y el efecto combinado provoca una reducción mayor de la PIO en comparación con cualquiera de los dos compuestos administrados por separado.

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP que reduce la PIO aumentando el drenaje del humor acuoso. El principal mecanismo de acción es un aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha notificado en seres humanos un cierto aumento del drenaje (disminución de la resistencia trabecular al drenaje). El latanoprost no tiene un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso, la barrera hemato-acuosa ni la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico ocular con latanoprost en monos, a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, no afectó a los vasos sanguíneos retinianos, como se demostró mediante

angiografía fluoresceínica. El latanoprost no indujo pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos humanos pseudofáquicos durante el tratamiento a corto plazo.

El timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no selectivo) que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca significativa, depresora directa del miocardio ni estabilizadora de la membrana. El timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar. No está claramente establecido el mecanismo exacto de acción, pero es probable que inhiba el aumento de la síntesis de AMP cíclico provocado por la estimulación betaadrenérgica endógena. No se ha observado que timolol afecte significativamente a la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa a las proteínas plasmáticas. En conejos, timolol no tuvo efecto sobre el flujo sanguíneo ocular regional después del tratamiento crónico.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

En los estudios de búsqueda de dosis, Latanoprost/Timolol Apotex produjo reducciones significativamente mayores en la PIO diurna media en comparación con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia. En dos ensayos clínicos bien controlados, doble ciego de seis meses de duración, se comparó el efecto reductor de la PIO de Latanoprost/Timolol Apotex con latanoprost y timolol en monoterapia en pacientes con una PIO igual o superior a 25 mm Hg. Después de un período de preinclusión de 2-4 semanas con timolol (reducción media de la PIO de 5 mm Hg desde la inclusión), se observaron reducciones adicionales en la PIO diurna media de 3,1, 2,0 y 0,6 mm Hg después de 6 meses de tratamiento para Latanoprost/Timolol Apotex, latanoprost y timolol (dos veces al día), respectivamente. El efecto reductor de la PIO de Latanoprost/Timolol Apotex se mantuvo en las prolongaciones abiertas de 6 meses de duración de estos estudios.

Los datos existentes indican que la administración vespertina puede ser más eficaz en la reducción de la PIO que la administración matutina. Sin embargo, cuando se considere hacer una recomendación sobre la administración por la mañana o por la tarde, se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente y a su probable cumplimiento.

Se debe tener en cuenta que en caso de una eficacia insuficiente de la combinación fija, los resultados de estudios indican que el uso de la administración por separado de timolol dos veces al día y latanoprost una vez al día podría ser todavía eficiente.

El comienzo de la acción de Latanoprost/Timolol Apotex se produce en dentro de una hora a partir de la administración y el efecto máximo se produce dentro de las seis a ocho horas. Se ha demostrado que se mantiene un efecto reductor adecuado de la PIO hasta 24 horas después de la administración tras múltiples tratamientos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost

Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero tras su hidrólisis, por las esterasas de la córnea a ácido de latanoprost, se transforma en una molécula biológicamente activa. El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se

hidroliza durante su paso por la misma. Los estudios realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso, de aproximadamente 15 – 30 ng/ml, se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica de latanoprost solo. Tras la administración tópica en monos, latanoprost se distribuye principalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados.

El ácido de latanoprost tiene un aclaramiento plasmático de 0,40 l/h/kg y un volumen de distribución pequeño, 0,16 l/kg, dando lugar a una semivida plasmática corta, de 17 minutos. Después de la administración ocular tópica, la biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost es del 45%. El ácido de latanoprost tiene una unión a proteínas plasmáticas del 87%.

En el ojo prácticamente no tiene lugar ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal se produce en el hígado. En los estudios realizados en animales se ha observado que los principales metabolitos (1,2-dinor y 1, 2, 3, 4-tetranor) ejercen una actividad biológica nula o débil y se excretan principalmente en orina.

Timolol

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe a nivel sistémico y se alcanza una concentración máxima plasmática de 1 ng/ml a los 10 - 20 minutos después de la administración tópica de una gota en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día). La semivida plasmática de timolol es de aproximadamente 6 horas. El timolol se metaboliza extensamente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con parte del timolol inalterado.

Latanoprost/Timolol Apotex

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y timolol, aunque se ha observado un aumento de aproximadamente el doble de la concentración de ácido de latanoprost en el humor acuoso transcurridas de 1 - 4 horas después de la administración de Latanoprost/Timolol Apotex en comparación con la monoterapia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémico de los componentes individuales está bien establecido. No se observaron efectos adversos oculares ni sistémicos en conejos tratados tópicamente con la combinación fija o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y timolol. Los estudios de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad realizados con cada uno de los componentes no revelaron riesgos especiales para los seres humanos. Latanoprost no afectó a la curación de heridas corneales en el ojo de conejo, mientras que timolol inhibió el proceso en el ojo de conejo y de mono cuando se administró con una frecuencia superior a la de una vez al día.

Con respecto a latanoprost no se han establecido efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas ni potencial teratogénico en ratas y conejos. No se observó embriotoxicidad en ratas después de dosis intravenosas de hasta 250 microgramos/kg/día. Sin embargo, latanoprost provocó toxicidad embriofetal, caracterizada por una mayor incidencia de resorciones tardías y abortos y por una reducción del peso fetal, en conejos a dosis intravenosas de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) y

superiores. El timolol no mostró efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas ni potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de benzalconio
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato
Agua purificada
Hidróxido sódico para ajustar el pH
Ácido clorhídrico para ajustar el pH

6.2. Incompatibilidades

Estudios *in vitro* han demostrado que se produce una precipitación cuando se mezclan colirios que contienen tiomersal con Latanoprost/Timolol Apotex. Si se usan dichos medicamentos de forma concomitante con Latanoprost/Timolol Apotex, los colirios se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Tras la primera apertura del frasco: 28 días; no conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de LDPE transparente con tapón cuentagotas de LDPE transparente y cierre de rosca de HDPE blanco.

Tamaños de los envases:

1 frasco con 2,5 ml, 3 frascos con 2,5 ml y 6 frascos con 2,5 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe, B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Latanoprost/Timolol Apotex 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución: N° registro: 75.113

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019