

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost/Timolol Mylan 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio

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.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio y 6,3 mg de fosfato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio)

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 responden de forma insuficiente a los beta-bloqueantes tópicos o análogos de prostaglandina.

4.2. Posología y forma de administración

Posología para adultos (incluidas los 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 una dosis, debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis de la forma habitual. La dosis no debe exceder de una gota al día en el(los) ojo(s) afectado(s).

Forma de administración:

Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas y se pueden volver a colocar transcurridos 15 minutos (ver sección 4.4).

En el caso de estar utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos medicamentos se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

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

Población pediátrica:

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

4.3. Contraindicaciones

Latanoprost/Timolol está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluido asma bronquial o antecedentes de asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular de la enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos. Insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, latanoprost/timolol se absorbe por vía sistémica. Debido al principio activo beta-adrenérgico, timolol, se pueden producir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otros observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos. 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 los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, el tratamiento con beta-bloqueantes debe ser evaluada de forma crítica y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser controlados con el fin de detectar los signos de deterioro provocados por dichas enfermedades y por las reacciones adversas.

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

Tras la administración de timolol, se han notificado reacciones cardíacas y raramente muerte asociada a insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares

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

Trastornos respiratorios

Después de la administración por vía oftálmica de algunos beta-bloqueantes, se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma.

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 se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemias espontáneas o en pacientes con diabetes lábil, ya que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda. Los beta-bloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades de la córnea

Los beta-bloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad en los ojos. Se deben tratar los pacientes con enfermedades de la córnea con precaución.

Otros agentes beta-bloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los beta-bloqueantes sistémicos pueden potenciarse cuando se administra latanoprost/timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente beta-bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada detenidamente. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento con beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responden a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas.

Terapia concomitante

Timolol puede interactuar con otros medicamentos (ver sección 4.5).

Otros análogos de prostaglandina

No se recomienda el uso concomitante de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandina o derivados de prostaglandina (ver sección 4.5).

Desprendimiento de la coroides

Se han notificado casos de desprendimiento coroidal con la administración de un tratamiento supresor del humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida), con posterioridad a intervenciones de filtración.

Anestesia quirúrgica

Los preparados oftalmológicos beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, por ejemplo, efectos de la adrenalina. Se debe informar al anestesiista cuando el paciente está recibiendo timolol.

Efectos oculares

Latanoprost puede provocar un cambio gradual en el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De manera similar a la experiencia obtenida con el colirio de latanoprost, se observó un incremento de la pigmentación del iris en un 16-20% del total de pacientes tratados con latanoprost/timolol durante un periodo de un año (basado en la evidencia obtenida de fotografías). Este efecto se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón, azul-marrón o gris-marrón, y se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. Normalmente, la pigmentación marrón que rodea la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris puede adquirir, en su totalidad o parcialmente, un color más marrón. En los pacientes que presentan un color de ojos azul, gris, verde o marrón homogéneo, este cambio sólo se ha observado raramente en los ensayos clínicos realizados con latanoprost durante dos años de tratamiento.

El cambio del color del iris ocurre de forma lenta y puede no ser perceptible durante varios meses o años y no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica.

No se ha observado un aumento posterior en la pigmentación marrón del iris después del cese 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 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 continúa el aumento 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.

Cambios en párpados y pestañas

Se ha observado el oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, asociado con el uso de latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado; estos cambios incluyen un aumento en la longitud, el espesor, la pigmentación y la cantidad de pestañas o vellos y el crecimiento en la dirección incorrecta de las pestañas. Los cambios en las pestañas revierten al suspender el tratamiento.

Glaucoma

No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular, crónico de ángulo cerrado o congénito, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario.

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

Queratitis herpética

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

Edema macular

Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluidos casos de edema macular cistoide. Estos casos corresponden principalmente a pacientes afáquicos, a pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar un edema macular. Latanoprost/timolol debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Latanoprost/Timolol Mylan contiene fosfatos y cloruro de benzalconio

El medicamento contiene 6,3 miligramos de fosfato y 0,2 miligramos de cloruro de benzalconio en cada mililitro.

En pacientes que padecen daños graves en la capa transparente de la parte delantera del ojo (la córnea), los fosfatos pueden producir, en casos muy raros, parches opacos en la córnea debido a la acumulación de calcio durante el tratamiento.

El cloruro de benzalconio también puede causar irritación ocular, síntomas de ojos secos y puede afectar a la película lagrimal y la superficie de la córnea. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea puede estar comprometida. Se debe monitorizar a los pacientes en caso de uso prolongado..

Uso de lentes de contacto

El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y cambiar el color de las lentes de contacto. Se debe aconsejar a los pacientes que se quiten las lentes de contacto antes de usar Latanoprost/Timolol Mylan y que se las vuelvan a poner 15 minutos después.

Uso en deportistas

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacción con otros medicamentos con latanoprost/timolol.

Se han notificado casos de elevaciones paradójicas en la presión intraocular después de la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandina. Por tanto, no se recomienda la utilización de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta se pueden potenciar si se administra latanoprost/timolol a pacientes que ya están siendo tratados con un agente bloqueante beta-adrenérgico oral, por lo que no se recomienda la utilización de dos o más agentes bloqueantes beta-adrenérgicos por vía oftálmica.

Ocasionalmente, se ha notificado midriasis como resultado del uso concomitante de beta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Existe un posible efecto aditivo, que produciría hipotensión y/o bradicardia marcada, cuando se administran soluciones oftálmicas beta-bloqueantes de forma concomitante con algunos de los siguientes fármacos administrados por vía oral: antagonistas de los canales del calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (que incluyen amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina.

La reacción hipertensora ante la supresión brusca de la clonidina se puede potenciar con la administración de beta-bloqueantes.

Los beta-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos. Los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia (ver sección 4.4).

Se ha notificado un bloqueo sistémico potencial (por ejemplo, disminución del ritmo cardiaco, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios en animales no se ha encontrado que latanoprost ni timolol ejerzan ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Embarazo

Latanoprost:

No existen datos adecuados relativos al uso 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 los humanos.

Timolol:

No existen datos adecuados relativos al uso de timolol en mujeres embarazadas. No debe utilizarse timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

En los estudios epidemiológicos no se han visto efectos de malformaciones, pero muestran un riesgo de retraso de crecimiento intrauterino cuando se administran beta-bloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en el recién nacido cuando se han administrado beta-bloqueantes hasta el parto. Si latanoprost/timolol se administra hasta el parto, se debe controlar cuidadosamente al recién nacido 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 las dosis terapéuticas de timolol colirio, no es probable que haya una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de bloqueo beta en el bebé. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna.

Por lo tanto, latanoprost/timolol no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La aplicación del colirio puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto remita, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En el caso de 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, el 16% - 20% de los pacientes manifestaron 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 manifestaron pigmentación del iris (ver sección 4.4). El resto de reacciones adversas oculares son, en general, transitorias y ocurren tras la administración de la dosis. En el caso del timolol, los efectos adversos más graves son de naturaleza sistémica e incluyen bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas.

Al igual que otros medicamentos oftálmicos administrados por vía tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares como las observadas con los agentes beta-bloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración por vía oftálmica es menor que para la administración sistémica. La lista de 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 que se han observado en los ensayos clínicos con latanoprost y timolol.

Se han clasificado las reacciones adversas por frecuencias, de la siguiente manera:

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 frecuente: Aumento de la pigmentación del iris.

Frecuentes: Irritación ocular (incluidos pinchazos, quemazón, picor y sensación de cuerpo extraño), 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 reacciones adversas adicionales, específicas de la utilización individual de cada uno de los principios activos del medicamento, tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas o en la bibliografía disponible.

En el caso de latanoprost, son las siguientes:

Infecciones e infestaciones

Queratitis herpética

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos.

Trastornos oculares:

Alteración del pelo de las pestañas y el vello de los párpados (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de pestañas), erosiones epiteliales puntiformes, edema periorbitario, iritis/uveítis, edema macular, incluyendo el edema macular cistoide (en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular), sequedad ocular, queratitis, edema de la córnea y erosiones en la córnea, desviación de las pestañas, que a veces causa irritación ocular, quiste del iris, fotofobia, cambios periorbitales y en los párpados que resultan en una mayor profundidad del surco del párpado, edema de párpado, reacción cutánea localizada en los párpados, pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular (posiblemente relacionado con el conservante cloruro de benzalconio); oscurecimiento de la piel palpebral.

Trastornos cardíacos:

Angina, angina inestable, palpitaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Asma, exacerbación de asma, disnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Oscurecimiento de la piel palpebral.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Artralgia, dolor muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Dolor torácico.

En el caso de timolol, son las siguientes:

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas sistémicas como angioedema, urticaria, erupciones locales y generalizadas, prurito, reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, pérdida de memoria, insomnio, pesadillas, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos, parestesia, dolor de cabeza, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, aumento de los signos y síntomas de miastenia grave, síncope.

Trastornos oculares:

Signos y síntomas de irritación ocular (p.ej. quemazón, pinchazos, picor, lagrimeo, enrojecimiento), blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad de la córnea, sequedad de ojos, trastornos visuales que incluyen alteraciones de la refracción (debidas en algunos casos a la suspensión de un tratamiento miótico), erosión corneal, diplopía, ptosis, visión borrosa y desprendimiento coroideo tras una intervención de filtración (ver sección 4.4).

Trastornos del oído y del laberinto:

Acúfenos.

Trastornos cardiacos:

Palpitaciones, arritmia, bradicardia, parada cardiaca, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca congestiva, dolor de pecho, edema.

Trastornos vasculares:

Hipotensión, fenómeno de Raynaud, frío en pies y manos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo (particularmente en pacientes con una enfermedad broncoespástica preexistente), disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia, náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Mialgia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Disfunción sexual, disminución de la libido.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Astenia/fatiga.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con afectación significativa de la córnea.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos en humanos con respecto a una sobredosis con latanoprost/timolol.

Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y parada cardiaca. Si se produjeran estos síntomas, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte. Los estudios realizados han demostrado que timolol no se dializa fácilmente.

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos debidos a sobredosis con latanoprost.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de latanoprost:

Tratamiento: lavado gástrico si es necesario. Realizar un tratamiento sintomático.

Latanoprost sufre un metabolismo exhaustivo durante su primer paso por el hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 microgramos/kg produjo náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. Estos síntomas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento en menos de 4 horas después de finalizar la perfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos – agentes beta-bloqueantes - timolol, en combinación

Código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Latanoprost/Timolol 50 microgramos/ml y 5 mg/ml colirio contiene dos principios activos: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos principios activos disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada por mecanismos de acción diferentes, y el efecto combinado produce una reducción de la PIO mayor que la de cualquiera de los dos principios activos administrados individualmente.

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 consiste en un aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha notificado que en humanos existe un cierto aumento en el drenaje a través de la vía convencional (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hematoacuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en ojos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino no afectó a los vasos sanguíneos retinianos, como se demostró mediante angiografías fluoresceínicas. Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudofáquicos.

Timolol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no específico), que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o estabilizadora de membrana. Timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo beta-adrenérgico endógeno. No se ha encontrado que timolol afecte de un modo significativo a la permeabilidad de la barrera hemato-acuosa a las proteínas plasmáticas. En conejos, después de un tratamiento crónico, timolol carecía de efectos sobre el flujo sanguíneo ocular regional.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos

En los estudios de determinación de la dosis realizados, latanoprost/timolol produjo disminuciones significativamente mayores de la PIO diurna media, en comparación con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia. En dos ensayos clínicos bien controlados, doblemente enmascarados, de seis meses de duración, el efecto reductor de la PIO de latanoprost/timolol se ha

comparado con la monoterapia con latanoprost y timolol en pacientes con una PIO igual o superior a 25 mmHg. Después de un periodo continuado de entre 2 y 4 semanas de tratamiento con timolol (en el que se obtuvo una disminución media de la PIO de 5 mmHg desde el inicio de la inclusión de pacientes), se observaron descensos adicionales de la PIO diurna media de 3,1; 2,0 y 0,6 mmHg, después de 6 meses de tratamiento con latanoprost y timolol (administrados dos veces al día), respectivamente. El efecto reductor de la PIO producido por latanoprost/timolol se mantuvo a lo largo de las prolongaciones abiertas de estos estudios realizadas durante un periodo de 6 meses.

Los datos existentes sugieren que la administración vespertina puede ser más eficaz para reducir la PIO que la administración matutina. No obstante, cuando se considere recomendar la administración vespertina o matutina, se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente, así como la probabilidad de que cumpla o no con el tratamiento.

En caso de que la combinación fija no sea suficientemente eficaz, los resultados de los estudios indican que la administración por separado de timolol dos veces al día y de latanoprost una vez al día puede ser eficaz.

La acción de latanoprost/timolol se inicia en menos de 1 hora y el efecto máximo se produce entre las seis y las ocho horas siguientes. Después de la administración de múltiples tratamientos, se ha demostrado que existe un efecto reductor de la PIO adecuado durante un periodo máximo de 24 horas tras la administración de la dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost

Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis por las esterasas de la córnea se transforma en ácido de latanoprost, que es la 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 a través de la córnea. Los estudios realizados en los seres humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso, de unos 15 a 30 ng/ml, se alcanza aproximadamente a las dos horas de la administración tópica de latanoprost solo. En monos, después de la administración tópica latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados.

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

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. En los estudios con animales, los principales metabolitos (1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor) ejercen una actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente 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 sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml a los 10 - 20 minutos de la administración tópica de una gota de colirio en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día). La semivida plasmática del timolol es de aproximadamente 6 horas. Timolol se metaboliza de forma exhaustiva en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de timolol inalterado.

Latanoprost/Timolol

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica de los principios activos individuales están bien establecidos. No se observaron reacciones adversas oculares o sistémicas en los conejos tratados tópicamente con la combinación fija o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y de timolol. Los estudios sobre farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico realizados con cada uno de los principios activos no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. Latanoprost no afectó a la cicatrización de las heridas de la córnea en conejos, mientras que timolol sí inhibió el proceso en conejos y monos cuando se administró con una frecuencia mayor que una vez al día.

Para latanoprost no se han establecido efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra ni potencial teratogénico en ratas y conejos. No se observó embriotoxicidad en las ratas tratadas con dosis intravenosas máximas de 250 microgramos/kg/día. Sin embargo, las dosis intravenosas iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día de latanoprost (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) produjeron una toxicidad embriofetal en conejos, caracterizada por un aumento en la incidencia de reabsorción tardía y abortos, así como por una reducción en el peso de los fetos. Timolol no evidenció efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, ni potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro de benzalconio
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado
Agua purificada
Hidróxido de sodio (E524) para ajustar del pH
Ácido clorhídrico (E507) para ajustar del pH

6.2. Incompatibilidades

Los estudios *in vitro* realizados han mostrado que se produce una precipitación cuando latanoprost/timolol se mezcla con colirios que contienen tiomersal. Si dichos medicamentos se utilizan concomitantemente con latanoprost/timolol, los colirios se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Tras la primera apertura: 28 días - No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C).

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaños del envase:

1 frasco de 2,5 ml, 3 frascos de 2,5 ml, 6 frascos de 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

Plom 2-4, 5ª planta

08038 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75215

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

Fecha de la primera autorización: 21/05/2012

Fecha de la última renovación: 19/10/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2019