

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost/Timolol Medical Mix 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 equivalentes 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 responden de forma insuficiente a los betabloqueantes tópicos o a análogos de prostaglandinas.

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 una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. La dosificación no debe exceder de una gota una vez al día en el (los) ojo(s) afectado(s).

Forma de administración:

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar 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.

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

Población pediátrica:

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

4.3. Contraindicaciones

Latanoprost/Timolol Medical Mix está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedades reactivas de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno sino-auricular enfermo, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.

- Hipersensibilidad a los principios activos 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 aplicados tópicamente, latanoprost/timolol se puede absorber sistémicamente. Debido a la presencia del principio activo beta-adrenérgico, timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares del mismo tipo que las que se observan con los betabloqueantes 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, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, el tratamiento con betabloqueantes debe ser evaluada de forma crítica y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser controlados para detectar signos de agravamiento de esas 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.

Trastornos vasculares

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

Trastornos respiratorios

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

Latanoprost/Timolol Medical Mix se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas o a pacientes con diabetes lábil insulino-dependiente, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Otros agentes betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra timolol a pacientes que ya están siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico vía sistémica. La respuesta de estos pacientes debe ser seguida de cerca. No se recomienda la utilización de dos bloqueantes tópicos beta- adrenérgicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

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

Desprendimiento coroideo

Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de una terapia supresora del humor acuoso (como por ejemplo, timolol y acetazolamida), con posterioridad a intervenciones de filtración.

Anestesia quirúrgica

Los preparados betabloqueantes oftálmicos pueden bloquear los efectos de los beta-agonistas sistémicos, como por ejemplo la adrenalina. Si un paciente está siendo tratado con timolol, se deberá informar al anestesista.

Efectos oculares

Latanoprost puede cambiar gradualmente 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 cambio en el color de los ojos 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 alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. En los pacientes que presentan un color de ojos homogéneamente azul, gris, verde o marrón, este cambio sólo se ha observado raramente en los ensayos clínicos realizados con latanoprost durante 2 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.

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 ello, en estos casos se recomienda utilizar Latanoprost/Timolol Medical Mix con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

El latanoprost se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y se debe evitar en casos de queratitis por herpes simple activa y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo 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 de mácula. Latanoprost/Timolol Medical Mix debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Utilización de lentes de contacto

Latanoprost/Timolol Medical Mix contiene cloruro de benzalconio, conservante que se emplea frecuentemente en los productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica y puede causar irritación ocular y decoloración de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se requiere hacer un estrecho seguimiento de aquellos pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la cornea esté afectada, que utilicen Latanoprost/Timolol Medical Mix con frecuencia o durante un periodo prolongado. El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto, por lo que se deben retirar las mismas antes de aplicar Latanoprost/Timolol Medical Mix, pero pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos (Ver sección 4.2).

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 interacciones farmacológicas con latanoprost/timolol.

Se han notificado aumentos paradójicos de la presión intraocular tras la administración concomitante por vía oftálmica de dos análogos de prostaglandinas. 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 Medical Mix a pacientes que ya están siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico oral, por lo que no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos por vía oftálmica.

Se ha notificado midriasis de manera ocasional por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos con adrenalina (epinefrina).

Existe un posible efecto aditivo, que produciría hipotensión y/o bradicardia marcada, si se administran simultáneamente colirios que contienen betabloqueantes y alguno de los siguientes fármacos por vía oral: bloqueantes de los canales del calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glicósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina.

La reacción hipertensora ante la supresión brusca de la clonidina puede potenciarse con la administración de betabloqueantes.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se ha encontrado ningún efecto del latanoprost y timolol en la fertilidad masculina ni femenina en estudios hechos con animales (ver sección 5.3).

Embarazo

Latanoprost:

No existen 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. No se debe usar timolol durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han indicado la existencia de malformaciones aunque sí muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además, se han observado algunos signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en el neonato cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el parto. Si Latanoprost/Timolol Medical Mix se administra hasta el parto, se deberá monitorizar el neonato cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, Latanoprost/Timolol Medical Mix no se debe administrar durante el embarazo (ver sección 5.3).

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol en colirio no es probable que una cantidad suficiente pudiera estar presente en la leche materna como para ocasionar síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2. Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna.

Por lo tanto, Latanoprost/Timolol Medical Mix no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La instilación del colirio puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto se resuelva, 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 tuvieron 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 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, 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 a los observados con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de las reacciones adversas tras la administración tópica es menor que para la administración sistémica. Las reacciones adversas descritas incluyen las reacciones observadas en la categoría de los betabloqueantes oftálmicos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, observadas 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 frecuentes: aumento de la pigmentación del iris.

Frecuentes: irritación ocular (incluyendo pinchazos, quemazón y picor), dolor ocular.

Poco frecuentes: hiperemia ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, blefaritis, alteraciones en 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 literatura disponible.

En el caso de latanoprost, son las siguientes:

Infecciones e infestaciones:

Queratitis herpética.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos.

Trastornos oculares:

Cambios en las pestañas y del vello a veces presente en el ángulo interno del ojo (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad), erosiones epiteliales puntiformes, edema periorbitario, iritis/uveítis, edema macular (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, provocando a veces irritación ocular y quiste de iris, fotofobia periorbital y cambios en el párpado como resultado del hundimiento del surco del ojo.

Trastornos cardíacos:

Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente, 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 y óseo:

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:

Signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito, reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio, depresión, pesadillas, pérdida de memoria

Trastornos del sistema nervioso:

Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento de los signos y síntomas de *miastenia gravis*, mareos, parestesia y cefalea.

Trastornos oculares:

Signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, escozor, picor, lagrimeo y enrojecimiento), blefaritis, queratitis, visión borrosa, desprendimiento coroidal tras una intervención de filtración (ver sección 4.4), disminución de la sensibilidad de la córnea, sequedad de ojos, erosión corneal, ptosis, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto:

Acúfenos.

Trastornos cardíacos:

Bradycardia, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, parada cardíaca, bloqueo atrioventricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca.

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, dispepsia, diarrea, 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 conjuntivo:

Mialgia

Trastornos del aparato reproductivo y de la mama:

Disfunción sexual, disminución de la libido.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Astenia/fatiga.

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 humanos con respecto a una sobredosis con latanoprost/timolol.

Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y parada cardíaca. Si se produjeran estos síntomas, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte.

Los estudios realizados han demostrado que el 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 extenso metabolismo de primer paso en 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 de 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 betabloqueantes – timolol, en combinación, código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Latanoprost/Timolol Medical Mix 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 F₂α, 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 el hombre 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 hemato-acuosa 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 agente 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 betaadrenérgico 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 los 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, al compararlo 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 2 a 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, respectivamente (administrados dos veces al día). 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 en la reducción de la PIO que la administración matutina. No obstante, cuando se considere realizar una recomendación de administración vespertina o matutina, se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente, así como el posible cumplimiento por parte del mismo.

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 adecuado de la PIO 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. Después de la administración tópica a monos, 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, dando lugar a una semivida plasmática corta, de 17 minutos. La biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost después de la administración ocular tópica es del 45%. La unión del ácido de latanoprost a las proteínas plasmáticas es 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 extensamente 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, transcurridas de 1 a 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 humanos. Latanoprost no afectó a la cicatrización de las heridas de la córnea en los ojos de conejos, mientras que timolol sí inhibió el proceso en los ojos de conejo y de mono cuando se administró con una frecuencia mayor de 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 los conejos, caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y abortos, así como por una reducción en el peso de los fetos. Timolol no mostró efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, o 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
Hidrogeno fosfato disódico dodecahidratado
Agua purificada
Hidróxido de sodio para ajustar el pH
Ácido clorhídrico para ajustar el 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 Medical Mix, los colirios se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

6.3. Periodo de validez

3 años
Después de la primera apertura: 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, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de LDPE transparente y con gotero transparente de LDPE insertado y tapón a rosca blanco de HDPE.

Tamaños de 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FARMAMIX VISIÓN S.L.
Amposta 20
08174 Sant Cugat del Vallés
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo de 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017