

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Latanoprost/Timolol Tarbis 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.

2,5 ml de colirio en solución (contenido de un envase cuentagotas) contiene:

125 microgramos de latanoprost y 17 mg de maleato de timolol, equivalente a 12,5 mg de timolol.

Excipiente de efecto conocido: 1 ml contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio

2,5 ml de solución (contenido de un envase cuentagotas) contiene 0.5 mg de cloruro de benzalconio.

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 libre de partículas visibles.

pH 5,7 – 6,3

Osmolalidad 260 - 320 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 respondan de forma insuficiente a los betabloqueantes o análogos de prostaglandinas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oftálmica.

#### **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 tal y como está establecido. La dosis no debe exceder de una gota al día en el ojo (u ojos) afectado(s).

Cuando se usa oclusión nasolagrimal o se cierra el párpado durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en un descenso de reacciones adversas sistémicas y en un aumento en la actividad local.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Latanoprost/Timolol Tarbis en niños y adolescentes.

#### Forma de administración

Evitar el contacto con lentes de contacto blandas.

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).

Si se están utilizando más de un medicamento oftálmico tópico, dichos medicamentos deben administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

#### *Instrucciones de uso*

A los pacientes se les debe informar que deben lavarse las manos antes de usar el colirio y evitar que la punta del envase se ponga en contacto con el ojo o la zona de alrededor.

Los pacientes también deben ser informados que los colirios en solución, si se manipulan incorrectamente, se pueden contaminar por bacterias conocidas por causar infecciones oculares. Daños graves en el ojo y posterior pérdida de visión pueden ser resultado del uso de soluciones contaminadas.

1. Antes de abrir el envase por primera vez, asegurarse que el tapón está intacto.
2. Abrir el envase girando el tapón a la izquierda.
3. Inclinar la cabeza hacia atrás y con cuidado tirar del párpado inferior para formar una bolsa entre el ojo y el párpado.
4. Aguantar el envase boca abajo y presionar con cuidado con el dedo pulgar y el índice en el medio del envase hasta que una gota caiga en la bolsa. **NO DEJAR QUE EL GOTERO TOQUE EL OJO O EL PÁRPADO**
5. Repetir los pasos 3 y 4 en el otro ojo si su médico le ha dicho que lo haga.
6. Enroscar el tapón en el envase. No aprete demasiado el tapón.

### **4.3. Contraindicaciones**

Latanoprost/Timolol Tarbis está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, 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 otros agentes oftálmicos de uso tópico, Latanoprost/Timolol Tarbis puede ser absorbido a nivel sistémico. Debido al componente betaadrenérgico timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que las observadas con betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica tópica es menor que en la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

#### Trastornos cardiacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, insuficiencia cardíaca) y tratamiento para la hipotensión con betabloqueantes 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.

Por su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes únicamente deben ser dados a pacientes con bloqueo de primer grado.

#### Trastornos vasculares

Pacientes con graves desórdenes circulatorios periféricos (por ejemplo formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud) han de ser tratados con precaución.

#### Trastornos respiratorios

Reacciones respiratorias, incluyendo muerte por broncoespasmo en pacientes con asma han sido notificados después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Latanoprost/Timolol Tarbis han de ser usados con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/ moderada y sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

#### Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes que sufran hipoglucemia espontánea o a pacientes con diabetes inestable, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

#### Enfermedades de la córnea

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades oculares han de ser tratados con precaución.

#### Otros agentes betabloqueantes

El efecto en la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueantes pueden ser potenciados cuando se da timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante. La respuesta de estos pacientes ha de ser observada con atención. El uso de dos agentes betabloqueantes tópicos no se recomienda (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 a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina empleadas para tratar las reacciones anafilácticas.

#### Desprendimiento coroideo

El desprendimiento coroideo ha sido notificado con la administración de terapia supresora del humor acuoso (por ejemplo timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

#### Anestesia quirúrgica

Las preparaciones betabloqueantes oftálmicas pueden bloquear los efectos  $\beta$ -agonistas sistémicos por ejemplo adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando el paciente está recibiendo timolol.

#### Tratamiento concomitante

El timolol puede interactuar con otros medicamentos, ver sección 4.5.

#### 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 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 homogéneamente 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 Tarbis con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Latanoprost debe ser usado con precaución en pacientes con historia de queratitis herpética y se debe evitar en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con historia de queratitis herpética recurrente especialmente asociada a análogos de prostaglandinas.

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 Tarbis se debe usar con precaución en estos pacientes.

#### 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.

#### Uso de lentes de contacto

Latanoprost/Timolol Tarbis contiene cloruro de benzalconio, un conservante que se usa frecuentemente en los productos oftálmicos. Se ha notificado 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 estrecho seguimiento con el uso frecuente o prolongado de Latanoprost/Timolol Tarbis en pacientes con sequedad ocular o en condiciones donde la córnea se vea afectada.

Evitar el contacto con lentes de contacto blandas.

Retirar las lentes de contacto antes de instilar el colirio y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se sabe que decolora las lentes de contacto blandas (ver sección 4.2).

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa específica con Latanoprost/Timolol Tarbis.

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.

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse cuando se administra Latanoprost/Timolol Tarbis 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.

Se ha notificado midriasis de manera ocasional cuando se administró timolol con epinefrina.

No se han realizado estudios específicos de interacción con timolol.

Existe la posibilidad de efecto aditivo dando lugar a hipotensión y/o bradicardia notable cuando se administran de manera concomitante colirios con timolol junto con bloqueantes del canal del calcio, betabloqueantes, antiarrítmicos (incluida amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina por vía oral.

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

Efectos betabloqueantes sistémicos potenciados (por ejemplo menor ritmo cardiaco, depresión cardiaca) han sido notificados durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

#### 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 hay datos suficientes sobre la utilización de timolol en mujeres embarazadas. Timolol no debe ser administrado durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos administrados por vía oral no mostraron efectos en cuando a malformaciones, pero mostraron un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino. Además, cuando los betabloqueantes se administraron hasta el parto, se han observado en el neonato signos y síntomas de betabloqueo (esto es, bradicardia, hipotensión, distres respiratorio e hipoglucemia). Si Latanoprost/Timolol Tarbis se administra hasta el parto, el neonato debe ser monitorizado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Por lo tanto, Latanoprost/Timolol Tarbis 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 parece improbable que cantidades suficientes podrían estar presentes en la leche materna y producir sintomatología clínica de betabloqueantes en el niño. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por lo tanto, Latanoprost/Timolol Tarbis no se debe usar en mujeres en período de lactancia.

## Fertilidad

### *Latanoprost*

No se ha establecido ningún efecto en la fertilidad de ratas macho o hembra.

### *Timolol*

No se vieron efectos en la fertilidad de ratas macho o hembra.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Latanoprost/Timolol Tarbis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

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, 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). Otras 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.

Como otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares como en agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que en la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen reacciones vistas en la categoría de betabloqueantes oftálmicos.

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

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.

*Trastornos cardiacos:*

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

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

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:*

Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupciones localizadas y generalizadas, prurito y reacción anafiláctica.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Hipoglucemia.

*Trastornos psiquiátricos:*

Depresión, pérdida de memoria, disminución de la libido, insomnio, pesadillas.

Frecuencia no conocida: alucinaciones.

*Trastornos del sistema nervioso:*

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

*Trastornos oculares:*

Signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo quemazón, escozor, picor, lagrimeo, enrojecimiento), blefaritis, queratitis, visión borrosa y desprendimiento coroideo seguido de cirugía de filtración (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), disminución de la sensibilidad corneal, sequedad ocular, ptosis, diplopía.

*Trastornos del oído y del laberinto:*

Tinnitus

*Trastornos cardíacos:*

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

*Trastornos vasculares:*

Hipotensión, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Broncoespasmo (sobre todo en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea, tos.

*Trastornos gastrointestinales:*

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Mialgia

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:*

Disfunción sexual, libido disminuida.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Astenia/fatiga.

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de datos en seres humanos en relación con a la sobredosis con Latanoprost/Timolol Tarbis.

Los síntomas de una sobredosis sistémica con timolol son:

Bradycardia, 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 Tarbis 50 microgramos/5 mg colirio en solución contiene dos principios activos: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos principios activos 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 principios activos administrados por separado.

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina F<sub>2α</sub>, 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 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 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 con latanoprost y timolol (dos veces al día), respectivamente. El efecto reductor de la PIO de latanoprost + timolol 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 Tarbis 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 Tarbis*

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 Tarbis en comparación con la monoterapia.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémica de los principios activos 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 monohidrato  
Fosfato disódico anhidro  
Hidróxido sódico 0,1 N (para ajustar el pH a 6)  
Ácido clorhídrico 0,1 N para ajustar el pH a 6)  
Agua para preparaciones inyectables

### 6.2. Incompatibilidades

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

### 6.3. Periodo de validez

Envase sin abrir: 2 años.

Después de la primera apertura del envase: 4 semanas.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Antes de la primera apertura:  
No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de LDPE con tapón cuentagotas de LDPE y cierre de rosca de HDPE.  
Cada envase contiene 2,5 ml de solución.

Tamaños de los envases cuentagotas:

- 1 envase cuentagotas de 2,5 ml
- 3 envases cuentagotas de 2,5 ml
- 6 envases cuentagotas de 2,5 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

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**

TARBIS FARMA, S.L.  
Gran Vía de Carlos III, 94  
08028 Barcelona  
(España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre de 2012  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2019