

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada mililitro (1 ml) de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y 6,8 mg de maleato de timolol equivalentes a 5 mg de timolol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

200 microgramos/ml 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.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Latanoprost/Timolol Farmalider está indicado para la 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 (incluyendo ancianos)*

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).

##### *Población pediátrica:*

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

##### Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento.

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

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, dichos productos deberán administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante 2 minutos, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

### 4.3. Contraindicaciones

Latanoprost / Timolol Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a los principios activos (latanoprost o timolol) 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 y timolol puede absorberse sistémicamente. Debido a la presencia del componente 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 oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

#### *Trastornos cardiacos*

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal, e insuficiencia cardíaca) y la terapia de hipotensión con bloqueadores beta debe ser evaluada críticamente y la terapia con otros principios activos debe ser considerado. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades y de las reacciones adversas.

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

Se han notificado reacciones cardíacas y raramente, la muerte en asociación con fallos cardiacos tras la administración de timolol.

#### *Trastornos vasculares*

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

#### *Trastornos respiratorios*

Las reacciones respiratorias, incluida la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma se han reportado después de la administración de algunos beta-bloqueantes oftálmicos. El Latanoprost / Timolol

Farmalider se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva leve / moderada crónica (EPOC) y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

#### *La hipoglucemia / diabetes*

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

#### *Hipertiroidismo*

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los síntomas de hipertiroidismo.

#### *Enfermedades de la córnea*

Los Beta-bloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben ser tratados con precaución.

#### *Otros agentes beta-bloqueantes*

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de los beta-bloqueantes pueden potenciarse si timolol se administra a los pacientes que ya reciben un betabloqueante. La respuesta de estos pacientes debe ser estrechamente vigilada. No se recomienda la administración de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

#### *Desprendimiento de retina*

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 filtrantes.

#### *Reacciones anafilácticas*

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos, pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas.

#### *Anestesia quirúrgica*

Las preparaciones oftálmicas  $\beta$ -bloqueantes pueden bloquear el efecto sistémico  $\beta$ -agonista, por ejemplo, de la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando el paciente está recibiendo tratamiento con timolol.

#### *Tratamiento concomitante*

Timolol puede interactuar con otros medicamentos, ver la sección 4.5.

No se recomienda la utilización de dos bloqueantes beta-adrenérgicos ni de dos prostaglandinas por vía oftálmica.

#### *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, 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 Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple 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 Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

#### **Utilización de lentes de contacto**

Latanoprost/Timolol Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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. 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 Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, pero pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos (ver sección 4.2).

#### Población pediátrica

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

No se han realizado estudios específicos sobre interacción medicamentosa con latanoprost y 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 pueden potenciarse si se administra Latanoprost/Timolol Farmalider 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 cuando se ha utilizado timolol con epinefrina.

Existe un posible efecto aditivo, que produciría hipotensión y/o marcada bradicardia, si se administran de forma concomitante colirios conteniendo timolol y alguno de los siguientes fármacos por vía oral: bloqueantes de los canales del calcio, guanetidina o betabloqueantes, antiarrítmicos, digitálicos o parasimpaticomiméticos.

Se ha notificado potencialización del efecto sistémico por los beta-bloqueantes (por ejemplo, disminución del ritmo cardíaco, la depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

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 la sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

###### *Latanoprost*

No existen datos adecuados sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

###### *Timolol*

No hay datos adecuados para el uso de timolol en mujeres embarazadas. Timolol no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformaciones, pero muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, cuando los beta-bloqueantes se administran por vía oral. Además, los signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) se han observado en el neonato, cuando los beta bloqueantes se han administrado hasta el parto. Si Latanoprost /Timolol Farmalider se administra hasta el parto, se debe monitorizar cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, latanoprost/timolol Farmalider no se debe administrar durante el embarazo (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Los beta-bloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que este presente en cantidad suficiente en la leche materna para que produzca síntomas clínicos de beta-bloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2. Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche humana. Latanoprost/Timolol Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución no debe utilizarse en mujeres que estén en periodo de lactancia.

##### Fertilidad

No hay datos en humanos sobre los efectos de Latanoprost/Timolol Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en la fertilidad.

#### **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 pase, 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 y timolol colirio en solución, 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). Otras reacciones adversas oculares, son en general transitorias y ocurren con la administración de la dosis. Para timolol, los efectos adversos más serios son los de naturaleza sistémica incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas.

Al igual que otros medicamentos oftálmicos administrados por vía tópica, timolol se absorbe y pasa a la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Las reacciones adversas listadas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de los beta-bloqueantes oftálmicos.

Se han clasificado las reacciones adversas por frecuencias, de la siguiente manera: muy frecuentes, (< 1/10), frecuentes (< 1/100, < 1/10), poco frecuentes (<1/1.000, <1/100), raras (1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

##### *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 de la lagrimación, 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 componentes de Latanoprost / Timolol Farmalider, tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas o en la literatura disponible.

En el caso de latanoprost, son las siguientes:

##### *Infecciones e infestaciones:*

Frecuencia no conocida: 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, quiste en el iris, fotofobia, cambios periorbitales y en el párpado resultantes de la profundización del surco del párpado.

##### *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 de pecho.

*Trastornos gastrointestinales:*

Poco frecuentes: Náuseas, Vómitos

En el caso de timolol, son las siguientes:

*Trastornos del Sistema inmune*

Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, rash generalizado y localizado, pruritus, reacciones anafilácticas.

*Trastornos del metabolismo y nutrición:*

La hipoglucemia.

*Trastornos psiquiátricos:*

Depresión, pérdida de memoria, insomnio, pesadillas.

*Trastornos del sistema nervioso:*

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

*Trastornos oculares:*

Los signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, escozor, picor, lagrimeo, enrojecimiento), la blefaritis, queratitis, visión borrosa, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración (ver sección 4.4), disminución de la sensibilidad corneal y ojos secos, erosión corneal, ptosis.

*Trastornos del oído y del laberinto:*

El tinnitus

*Trastornos cardíacos:*

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

*Trastornos vasculares:*

Hipotensión, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

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

*Trastornos gastrointestinales:*

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

*La piel y del tejido subcutáneo:*

La alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la erupción de la piel psoriasis,.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Mialgia.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:*

La disfunción sexual, disminución de la libido.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:*

Astenia / fatiga.

Se han notificado muy raramente casos de calcificación de la córnea en asociación con el uso de colirios que contengan fosfato en algunos pacientes con daño significativo en 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 seres humanos en relación con una sobredosis con Latanoprost/Timolol Farmalider. 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/Timolol Farmalider.

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 infusión 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 infusión.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico : Oftalmológicos - agentes betabloqueantes – timolol, en combinación.

Código ATC: S01ED51

#### Mecanismo de acción

Latanoprost/Timolol Farmalider contiene dos principios activos: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes 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 componentes administrados individualmente.

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 consiste en un aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha observado 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 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 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 y timolol colirio en solución 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 colirio en solución 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/Timolol Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, latanoprost y timolol, respectivamente (administrados dos veces al día).

El efecto reductor de la PIO producido por Latanoprost y timolol colirio en solución 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 Farmalider 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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.

### Eficacia clínica y seguridad

En los estudios de determinación de la dosis realizados, latanoprost y timolol colirio en solución 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 colirio en solución se ha comparado con la monoterapia con latanoprost y timolol, en pacientes con una PIO igual o superior a 25 mm Hg.

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 mm Hg, después de 6 meses de tratamiento con Latanoprost/Timolol FDC Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, latanoprost y timolol, respectivamente (administrados dos veces al día).

El efecto reductor de la PIO producido por Latanoprost y timolol colirio en solución 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 FDC Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución 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 Farmalider

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y timolol, aunque, transcurridas de 1 a 4 horas después de la administración de Latanoprost/Timolol Farmalider 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 componentes 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 componentes no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. Latanoprost no afectó a la curación 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 encontrado efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra ni posee 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 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 evidenció 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 monohidrato  
Fosfato sódico dibásico anhidro  
Solución de ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Los estudios in vitro realizados han mostrado que se produce una precipitación cuando latanoprost y timolol colirio en solución se mezcla con colirios que contienen timerosal. Si se utilizan dichos productos, el colirio debe administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

### **6.3. Periodo de validez**

Sin abrir : 2 años.  
Periodo de validez después de la apertura del envase: 4 semanas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Frasco sin abrir: Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C).  
Tras la primera apertura del frasco: No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

Frasco de LDPE (5 ml) con cápsula de cierre formada por un tapón a rosca de polietileno de baja densidad de color amarillo sobre una boquilla de LDPE con precinto de seguridad LDPE antipolvo sellando la cápsula de cierre del frasco. Cada frasco está envasado en una caja de cartón. Cada frasco contiene 2,5 ml de colirio en solución.

Unidades por caja (s): 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

El capuchón antipolvo con precinto de seguridad debe ser retirado antes de su uso. La eliminación de medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el, se realizara de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Farmalider, S.A.  
C/ La Granja, 1  
28108  
Alcobendas  
Madrid. España

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

Número de registro: 76571

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

Octubre 2012/ 21 Junio 2018

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

Marzo 2022