

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vizilatan Duo 50 microgramos/ml + 5 mg/ml, colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y 5 mg de timolol (como 6,8 mg de maleato de timolol).

Una gota de solución contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost y 0,15 mg de timolol (como 0,204 mg de maleato de timolol).

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 25 mg de macroglicerol hidroxistearato 40 (ver sección 4.4).

Cada ml de solución contiene 6,54 mg de fosfatos.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución (colirio).

Solución acuosa transparente e incolora, libre de partículas visibles.

pH: 5,5-6,5

Osmolalidad: 290 mOsm/kg \pm 10 %

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vizilatan Duo está indicado en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada) para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular que presentan una respuesta insuficiente a betabloqueantes tópicos o a análogos de prostaglandinas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada es una gota en el ojo u ojos afectados una vez al día.

Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma programada. La dosis no excederá de una gota en el ojo u ojos afectados una vez al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de latanoprost/timolol en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Las lentes de contacto se deben retirar antes de instilar las gotas, y se debe esperar, al menos, 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Si se está utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, dichos productos se deberán administrar con un intervalo de separación de al menos cinco minutos.

La absorción sistémica se reduce cuando se realiza una oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos. Esto puede dar lugar a una disminución de los efectos adversos sistémicos y a un aumento de la actividad local.

Vizilatan Duo colirio en solución es una solución estéril que no contiene conservantes.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, como asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca sintomática, 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 medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, este medicamento se absorbe a nivel sistémico. Debido al componente beta adrenérgico timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otra clase observadas con fármacos bloqueantes beta adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Consulte la información sobre cómo reducir la absorción sistémica en la sección 4.2.

Trastornos cardíacos

Se evaluará de manera crítica su aplicación en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y en tratamiento para la hipotensión con betabloqueantes, y se considerará el tratamiento con otros principios activos. Se vigilará a los pacientes con enfermedades cardiovasculares ante posibles signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, se administrarán betabloqueantes con precaución exclusivamente a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Se han notificado reacciones cardíacas y, en raras ocasiones, muertes asociadas con insuficiencias cardíacas tras la administración de timolol.

Trastornos vasculares

Se tratará con precaución a los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas de enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluidas muertes debidas a broncoespasmo, en pacientes con asma tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. Este medicamento se utilizará con

precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y solo si los posibles beneficios superar a los posibles riesgos.

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes que padecen hipoglucemia espontánea y con diabetes lábil, ya que estos fármacos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades de la córnea

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Se tratará con precaución a los pacientes con enfermedades de la córnea.

Otros fármacos betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden verse potenciados cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo betabloqueantes sistémicos. Se observará de cerca la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos betabloqueantes tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden presentar una mayor reactividad ante la exposición repetida a dichos alérgenos y no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de la coroides

Se ha notificado desprendimiento de la coroides tras la administración de tratamiento supresor del humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida) tras los procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos agonistas beta sistémicos de, por ejemplo, la adrenalina. Se informará al anestesiólogo de que el paciente está recibiendo timolol.

Tratamiento concomitante

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

Otros análogos de prostaglandinas

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

Cambios en la pigmentación del iris

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De forma similar a la experiencia con los colirios de latanoprost, se ha observado un aumento de la pigmentación del iris en el 16-20 % de todos los pacientes tratados con latanoprost/timolol durante un máximo de un año (según las fotografías). Este efecto se observó fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón o azul/gris-marrón, y se debe a un aumento 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 el iris entero o partes del mismo pueden adquirir un color más marrón. En los pacientes que presentan un color de ojos azul, gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado solo en raras ocasiones durante un periodo de tratamiento de dos años en ensayos clínicos con latanoprost.

El cambio de color del iris se produce lentamente pudiendo pasar desapercibido durante varios meses o años y no se ha asociado con ningún síntoma o cambio patológico.

Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un aumento posterior de la pigmentación marrón del iris, aunque el cambio de color resultante puede ser permanente.

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

No se ha observado acumulación de pigmento en la red trabecular o en otros puntos de la cámara anterior, no obstante, se deberá realizar una exploración de los pacientes con regularidad y, dependiendo de la situación clínica, se detendrá el tratamiento si se observa un 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 de los ojos. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Cambios en los párpados y en las pestañas

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

Latanoprost puede producir cambios graduales en las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado; estos cambios incluyen un incremento de la longitud, el grosor, la pigmentación y la cantidad de pestañas y vello palpebral, así como un crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento.

Glaucoma

No existe experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado inflamatorio, neovascular o crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. Latanoprost ejerce 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 consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar este medicamento con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Queratitis herpética

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su utilización en caso de queratitis activa por el virus del herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Edema macular

Se ha notificado edema macular, incluido el edema macular cistoide, durante el tratamiento con latanoprost. Estas notificaciones se han producido principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con rotura de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular. Este medicamento debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Excipientes

Vizilatan Duo contiene macroglicérol hidroxistearato 40, que puede causar reacciones en la piel. Vizilatan Duo contiene 6,54 mg de fosfatos por mL de solución (ver sección 4.8).

Uso en deportistas

Este medicamento contiene timolol que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones con latanoprost/timolol.

Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas ni derivados de prostaglandinas.

Existe la posibilidad de efectos aditivos que dan lugar a hipotensión y/o bradicardia evidente cuando se administra una solución de betabloqueantes oftálmicos de forma concomitante con bloqueantes de los canales del calcio, fármacos bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina.

Se ha notificado una potenciación de los efectos sistémicos de bloqueo beta adrenérgico (p. ej., disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de los betabloqueantes sistémicos pueden verse potenciados cuando se administra latanoprost/timolol a pacientes que ya están recibiendo un fármaco bloqueante beta adrenérgico, por lo que no se recomienda el uso de dos o más de estos fármacos por vía tópica.

Se ha notificado ocasionalmente midriasis como resultado del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

La reacción de hipertensión puede verse potenciada debido a la retirada rápida de la clonidina durante el tratamiento con betabloqueantes.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Latanoprost

No existen datos suficientes sobre el uso de latanoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconocen los posibles riesgos en humanos.

Timolol

No existen datos suficientes sobre el uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo si no es claramente necesario. Consulte la información sobre cómo reducir la absorción sistémica en la sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han indicado la existencia de malformaciones aunque sí han mostrado riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Adicionalmente, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta adrenérgico (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en neonatos, cuando se administran betabloqueantes antes del parto. Si se administra este medicamento antes del parto, deberá realizarse un seguimiento cuidadoso a los neonatos durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, este medicamento no debe administrarse durante el embarazo (ver sección 5.3).

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. No obstante, es poco probable que con las dosis terapéuticas de timolol que contienen los colirios aparezcan cantidades suficientes en la leche materna que puedan producir síntomas clínicos de bloqueo beta adrenérgicos en el lactante. Consulte la información sobre cómo reducir la absorción sistémica en la sección 4.2.

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna.

Por tanto, no debe utilizarse este medicamento en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Al igual que otras preparaciones oftálmicas, la instilación del colirio puede dar lugar a 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. Según los datos de la fase de extensión de ensayos fundamentales con latanoprost/timolol, el 16-20 % de los pacientes desarrollaron aumento de la pigmentación del iris, que podía ser permanente. En un estudio abierto sobre la seguridad de latanoprost a cinco años, el 33 % de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. En el caso de timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica e incluyen: bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas.

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe y pasa a la circulación sistémica. Esto puede provocar reacciones adversas similares a las observadas con los fármacos betabloqueantes sistémicos. La incidencia de RAM sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Entre las reacciones adversas enumeradas se incluyen las observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento observadas en ensayos clínicos con latanoprost/timolol:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con latanoprost/timolol

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea
Trastornos oculares	Hiperpigmentación del iris	Dolor ocular, irritación ocular (que incluye punzadas, ardor, picor, sensación de cuerpo extraño)	Trastornos de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hiperemia ocular, visión borrosa, aumento del lagrimeo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, prurito

Se han notificado reacciones adversas adicionales específicas del uso de los componentes individuales de este medicamento en estudios clínicos, en comunicaciones espontáneas o en la literatura disponible.

Para latanoprost, estos son:

Tabla 2: Reacciones adversas de latanoprost

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética
Trastornos del sistema nervioso	Mareo
Trastornos oculares	Cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas), queratitis puntiforme, edema periorbital, iritis, uveítis, edema macular incluido edema macular cistoide, ojo seco, queratitis, edema corneal, erosión corneal, triquiasis, quiste del iris, fotofobia, cambios periorbitales y en los párpados que provocan una mayor profundidad del surco palpebral, edema palpebral, reacción cutánea localizada en los párpados, pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular ⁺ , oscurecimiento de la piel palpebral.
Trastornos cardiacos	Angina, angina inestable, palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma, agravamiento del asma, disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico

⁺ Puede estar potencialmente relacionado con el conservante cloruro de benzalconio incluido en los colirios en solución de latanoprost.

Para timolol, estos son:

Tabla 3: Reacciones adversas del maleato de timolol (administración ocular)

Sistema de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas sistémicas como reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada, prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Ictus, isquemia cerebral, mareos, aumento de los signos y síntomas de la miastenia grave, parestesia, cefalea, síncope
Trastornos oculares	Desprendimiento de la coroides tras cirugía de filtración (ver sección 4.4, erosión corneal, queratitis, diplopía, disminución de la sensibilidad de la córnea, signos y síntomas de irritación ocular (p. ej., ardor, punzadas, picor, lagrimeo y enrojecimiento), ojo seco, ptosis, blefaritis, visión borrosa.
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico, arritmia, bradicardia, edema, palpitaciones
Trastornos vasculares	Frío en pies y manos, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, sequedad de boca, disgeusia, dispepsia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, erupción psoriasiforme, exacerbación de la psoriasis, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual, disminución de la libido.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, cansancio

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de datos en humanos acerca de sobredosis con latanoprost/timolol.

Síntomas

Los síntomas de sobredosis sistémica por timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y parada cardíaca.

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

Tratamiento

Si se observan síntomas de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y paliativo.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental por vía oral:

Los estudios han demostrado que timolol no se dializa con facilidad. Se realizará un lavado gástrico si es necesario. Latanoprost se metaboliza en gran parte durante el metabolismo de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no produjo síntomas, pero una dosis de 5,5 a 10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, mareos, fatiga, sofocos y sudoración. Estos acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron sin tratamiento durante las 4 horas posteriores a la finalización de la perfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes betabloqueantes oftalmológicos - timolol, combinaciones, código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

Este medicamento incluye dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción diferentes y su efecto combinado da lugar a una reducción adicional de la PIO en comparación con cada componente administrado individualmente.

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la PIO aumentando el drenaje del humor acuoso. El mecanismo de acción principal consiste en un aumento del drenaje uveoscleral. Adicionalmente, se ha notificado que en el ser humano existe un cierto aumento de la facilidad de salida (disminución de la resistencia a la salida). Latanoprost no tiene un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso, sobre la barrera hematoacuosa o sobre la circulación sanguínea intraocular. La administración crónica de latanoprost no afectó a los vasos sanguíneos retinianos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, como se demostró mediante angiografía fluoresceínica. Durante el tratamiento a corto plazo latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos pseudofáquicos humanos.

Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no selectivo) y no presenta actividades simpaticomimética intrínseca, depresiva miocárdica directa ni de estabilización de la membrana significativas. Timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliado. No se ha determinado con claridad su mecanismo exacto de acción, aunque es probable que inhiba la síntesis de AMP cíclico que está aumentada debido a la estimulación beta adrenérgica endógena. No se ha encontrado que timolol tenga un efecto significativo sobre la permeabilidad de la barrera hematoacuosa a las proteínas del plasma. En conejos, timolol no mostró efecto sobre el flujo sanguíneo ocular regional tras un tratamiento crónico.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia y seguridad clínica

En los estudios de búsqueda de dosis, el colirio de latanoprost/timolol produjo una disminución significativamente mayor en la media de la PIO diurna en comparación con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia. En dos estudios clínicos doble ciego bien controlados y de seis meses de duración se comparó el efecto de reducción de la PIO de latanoprost/timolol con la monoterapia con latanoprost y timolol en pacientes con una PIO de al menos 25 mmHg o superior. Tras una preinclusión de 2-4 semanas con timolol (media de disminución de la PIO desde la inclusión en el estudio de 5 mmHg), se observaron disminuciones adicionales en la media de la PIO diurna de 3,1, 2,0 y 0,6 mmHg después de 6 meses de tratamiento con latanoprost/timolol, latanoprost y timolol (dos veces al día), respectivamente. El efecto de reducción de la PIO de latanoprost/timolol se mantuvo en los periodos de extensión en régimen abierto de 6 meses de estos estudios.

Los datos existentes sugieren que la dosis de la tarde puede ser más eficaz para reducir la PIO que la dosis de la mañana. No obstante, cuando se considere recomendar una administración por la mañana o por la tarde, deberá tenerse en cuenta el estilo de vida del paciente y la posibilidad de su cumplimiento con el tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que en caso de una eficacia insuficiente de la combinación fija, los resultados de los estudios indican que el uso de una administración no fija de timolol dos veces al día y latanoprost una vez al día puede seguir siendo eficaz.

El inicio de la acción de latanoprost/timolol se produce antes de una hora y su efecto máximo en el plazo de seis a ocho horas. Se ha observado que se produce un efecto de reducción de la PIO adecuado antes de las 24 horas posteriores a la dosis después de tratamientos múltiples.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost

Absorción

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

Distribución

Los estudios realizados en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso, aproximadamente de 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 ácido de latanoprost presenta un aclaramiento plasmático de 0,40 l/h/kg y un pequeño volumen de distribución de 0,16 l/kg, lo que da lugar a una rápida semivida en plasma de 17 minutos. Tras la administración ocular tópica la biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost es del 45 %. La unión del ácido de latanoprost a proteínas plasmáticas es del 87 %.

Biotransformación y eliminación

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. En los estudios en 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 a través de la orina.

Timolol

Absorción y distribución

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente una hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe a nivel sistémico y se alcanza una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml 10 a 20 minutos después de la administración tópica de una gota en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día).

Biotransformación

La semivida plasmática de timolol es de aproximadamente 6 horas. Timolol se metaboliza en gran parte en el hígado.

Eliminación

Los metabolitos se excretan en la orina junto con timolol sin modificar.

Latanoprost/timolol

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y timolol, aunque se observó un aumento de aproximadamente 2 veces en la concentración del ácido de latanoprost en el humor acuoso de 1 a 4 horas después de la administración de latanoprost/timolol en comparación con la monoterapia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad ocular y sistémica de cada uno de los componentes individuales está bien establecido. No se observaron efectos oculares o sistémicos adversos en conejos tratados con la combinación fija o con soluciones oftálmicas de latanoprost y timolol administrados de forma concomitante.

Los estudios de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad con cada uno de los componentes mostraron que no hay peligros especiales para humanos. Latanoprost no afectaba a la capacidad de cicatrización de las heridas corneales en el ojo del conejo, mientras que timolol inhibía el proceso en los ojos de conejo y mono cuando se administraba más de una vez al día.

En el caso de latanoprost, no se han observado efectos sobre la fertilidad de machos y hembras de ratas ni se ha establecido su potencial teratogénico en ratas y conejos. No se observó embriotoxicidad en ratas tras dosis intravenosas de hasta 250 microgramos/kg/día. No obstante, latanoprost provocaba toxicidad embrionaria, caracterizada por un aumento de la incidencia de reabsorciones tardías y de abortos, así como por una reducción del peso fetal, en conejos a dosis intravenosas de 5 microgramos/kg/día (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) y superiores.

Timolol no mostró efectos sobre la fertilidad en machos y hembras de ratas ni potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Macroglicol glicerol hidroxiestearato 40
Cloruro de sodio
Edetato disódico
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Fosfato disódico
Ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Los estudios *in vitro* han mostrado que se produce una precipitación cuando latanoprost se mezcla con colirios que contienen tiomersal. Si se utilizan dichos medicamentos simultáneamente con este medicamento, el colirio debe administrarse con un intervalo de al menos cinco minutos.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de la primera apertura del envase: 4 semanas. No se requieren condiciones especiales de conservación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vizilatan Duo se presenta como 2,5 mL de solución acuosa, transparente e incolora, en una caja de cartón que contiene un frasco multidosis blanco (HDPE) de 5 mL con bomba (PP, HDPE, LDPE) y tapón y cilindro de presión de color naranja (HDPE).

Tamaños de envase: 1, 3 o 4 frascos con 2,5 mL de solución

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tamaños de envase: 1 frasco con 2,5 mL de solución

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022