

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y 6,8 mg de maleato de timolol equivalentes a 5 mg de timolol

Excipiente con efecto conocido:  
Cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.  
La solución es un líquido transparente e incoloro.  
pH: 5.5 – 6.5; osmolalidad: 270 – 330 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes tópicos o a análogos de prostaglandinas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)*

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

##### *Población pediátrica*

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

##### Forma de administración:

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 se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

Cuando se utiliza oclusión nasolacrimal o se cierra el párpado durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede hacer que disminuyan las reacciones adversas sistémicas y aumente la actividad local.

### 4.3. Contraindicaciones

Latanoprost/Timolol está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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 no controlada con un marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Efectos sistémicos

Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, Latanoprost/Timolol ratiopharm puede absorberse sistémicamente. Debido a la presencia del principio activo beta-adrenérgico, timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo del mismo tipo que las que se observan con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es menor que tras la administración sistémica. Para disminuir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

#### Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, el tratamiento con betabloqueantes debe ser evaluada de forma estricta y se debe considerar el tratamiento con otras sustancias activas. Se debe controlar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser controlados para detectar signos de agravamiento de esas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido al efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

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

#### Trastornos vasculares

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

#### Trastornos respiratorios

Tras la administración de algunos beta-bloqueantes oftálmicos, se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. Latanoprost/Timolol ratiopharm debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada, y sólo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

#### Hipoglicemia/diabetes

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

#### Enfermedades corneales

Los beta-bloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de ojos. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

#### Otros agentes beta-bloqueantes

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

#### Reacciones anafilácticas

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

#### Desprendimiento coroideo

Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de un tratamiento supresor del humor acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida), con posterioridad a procedimientos de filtración.

#### Anestesia quirúrgica

Las preparaciones de beta-bloqueantes oftálmicas pueden bloquear el efecto beta-agonista sistémico, por ejemplo de la adrenalina. El anestesista debe ser informado si al paciente se le está administrando timolol.

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

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

No se ha observado un aumento posterior en la pigmentación marrón del iris después del cese del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

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

No se ha observado acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior, pero los pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse si continúa el aumento de la pigmentación del iris.

Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de un cambio en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

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

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

Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debería evitarse en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente específicamente asociada 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 ratiopharm debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

#### 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.

#### Utilización de lentes de contacto

Latanoprost/Timolol ratiopharm 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 ratiopharm 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 ratiopharm, pero pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos (ver sección 4.2)

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

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas con Latanoprost/Timolol.

Se han notificado aumentos paradójicos de la presión intraocular tras la administración concomitante por vía oftálmica de dos análogos de prostaglandinas. Por tanto, no se recomienda la utilización de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra Latanoprost/Timolol ratiopharm 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 betabloqueantes con adrenalina (epinefrina).

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

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

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

**Se ha notificado un posible bloqueo sistémico de los receptores beta (p. ej., disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.**

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

##### *Embarazo*

##### Latanoprost

No existen datos suficientes sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

##### Timolol

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

Los estudios epidemiológicos no han revelado la existencia de malformaciones pero muestran un riesgo de crecimiento intrauterino tardío cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además se han observado en neonatos, signos y síntomas de bloqueo de los receptores beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, estres respiratorio e hipoglucemia) cuando se administran betabloqueantes hasta el parto. Si se administra Latanoprost/timolol hasta el parto, el neonato debe ser monitorizado estrechamente durante los primeros días de vida.

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

##### *Lactancia*

Los beta-bloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo la dosis terapéutica de timolol en solución, no es cantidad suficiente para estar presente en la leche materna y producir síntomas clínicos de bloqueo de receptores beta 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 ratiopharm no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia

##### *Fertilidad*

Ver sección 5.3

#### 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 remita, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

En el caso de latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En los datos procedentes de la fase de extensión de los ensayos pivotaes de latanoprost/timolol, el 16% - 20% de los pacientes tuvieron un aumento de la pigmentación del iris, que puede ser permanente. En un estudio de seguridad abierto de latanoprost de 5 años de duración, el 33% de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris (ver sección 4.4). El resto de reacciones adversas oculares son, en general, transitorias y ocurren tras la administración de la dosis.

En el caso del timolol, los efectos adversos más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas. Al igual que ocurre con otros medicamento oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos sistémicos no deseables similares a los observados con los beta-bloqueantes sistémicos. La incidencia de las reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es más baja que tras la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de beta-bloqueantes oftálmicos.

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

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

<b>Muy frecuentes</b> (≥ 1/10)	<b>Frecuentes</b> (≥ 1/100 a < 1/10)	<b>Poco frecuentes</b> (≥ 1/1,000 a < 1/100)	<b>Frecuencia no conocida</b> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : queratitis herpética
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, urticaria, erupciones locales y generalizadas, prurito, reacción anafiláctica.
<b>Metabolismo y Trastornos Nutricionales</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Hipoglicemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Insomnio, depresión, pesadillas, pérdida de memoria
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>			
		Dolor de Cabeza	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : mareos <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento de los signos y síntomas de miastemia gravis, mareos, parestesia, dolor de cabeza

<b>Trastornos Oculares</b>			
Aumento de la pigmentación del iris	Irritación ocular (incluyendo pinchazos, quemazón y picor), dolor ocular.	Hiperemia ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento de lagrimeo, blefaritis, alteraciones en la córnea.	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Cambios en las pestañas y del vello (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad), erosiones epiteliales puntiformes, edema periorbitario, iritis/uveítis, edema macular*, sequedad ocular, queratitis, edema de la córnea y erosiones en la córnea, desviación de las pestañas, provocando a veces irritación ocular y quiste de iris, fotofobia, cambios periorbitales y del párpado que resultan en la profundización del surco del párpado. <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Signos y síntomas de irritación ocular (incluyendo quemazón, pinchazos, lagrimeo y enrojecimiento del ojo), blefaritis, queratitis, visión borrosa y desprendimiento coroidal tras una intervención de filtración (ver sección 4.4)disminución de la sensibilidad corneal, sequedad ocular, erosión corneal, ptosis, diplopia
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Acúfenos.
<b>Trastornos cardiacos</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Agravamiento de la angina en pacientes con enfermedad preexistente, palpitaciones. <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Bradicardia, dolor de pecho, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo atrioventricular, paro cardiaco, fallo cardiaco
<b>Trastornos vasculares</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Hipotensión, enfermedad de Raynaud, manos y pies fríos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Asma, exacerbación de asma, disnea. <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad de broncoespasmo pre-existente) disnea, tos
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : disgeusia, náuseas, dispepsia, diarrea dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>			
		erupción cutánea, prurito.	<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Oscurecimiento de la piel palpebral <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo</b>			
			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Artralgia, dolor muscular. <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Mialgia
<b>Sistema Reprodutor y Trastornos del pecho</b>			
			<i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Disfunción sexual, disminución de la libido
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			

			<i>Latanoprost</i> <sup>1)</sup> : Dolor torácico <i>Timolol</i> <sup>2)</sup> : Astenia/fatiga
1)	Se han notificado otros acontecimientos adversos específicos para el uso de latanoprost tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas o en la literatura disponible.		
2)	Otras reacciones adversas vistas con betabloqueantes oftálmicos y que pueden ocurrir potencialmente con Timolol		
*	En pacientes afáquicos, pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para el edema macular		

En pacientes con un daño significativo de la córnea, se han notificado casos muy raros de calcificación corneal asociados al uso de colirios conteniendo fosfatos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

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

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

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

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

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

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos - agentes betabloqueantes – timolol, en combinación  
Código ATC: S01ED51

##### *Mecanismo de acción*

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



Latanoprost, un análogo de la prostaglandina F<sub>2alfa</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 notificado que en humanos existe un cierto aumento en el drenaje a través de la vía convencional (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hemato-acuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en ojos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino no afectó a los vasos sanguíneos retinianos, como se demostró mediante angiografías fluoresceínicas. Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudofáquicos.

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

### *Efectos farmacodinámicos*

#### Efectos clínicos

En los estudios de determinación de la dosis realizados, Latanoprost/Timolol produjo disminuciones significativamente mayores de la PIO diurna media, al compararlo con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia. En dos ensayos clínicos bien controlados, doblemente enmascarados, de seis meses de duración, el efecto reductor de la PIO de Latanoprost/Timolol se ha comparado con la monoterapia con latanoprost y timolol, en pacientes con una PIO igual o superior a 25 mmHg. Después de un periodo continuado de 2 a 4 semanas de tratamiento con timolol (en el que se obtuvo una disminución media de la PIO de 5 mmHg desde el inicio de la inclusión de pacientes), se observaron descensos adicionales de la PIO diurna media de 3,1, 2,0 y 0,6 mmHg, después de 6 meses de tratamiento con latanoprost y timolol, respectivamente (administrados dos veces al día). El efecto reductor de la PIO producido por Latanoprost/Timolol se mantuvo a lo largo de las prolongaciones abiertas de estos estudios realizadas durante un periodo de 6 meses.

Los datos existentes sugieren que la administración vespertina puede ser más eficaz en la reducción de la PIO que la administración matutina. No obstante, cuando se considere realizar una recomendación de administración vespertina o matutina, se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente, así como el posible cumplimiento por parte del mismo.

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Latanoprost*

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

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

En el ojo no se produce prácticamente ningún metabolismo del ácido de latanoprost. El metabolismo principal tiene lugar en el hígado. En los estudios con animales los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o débil, y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina.

### *Timolol*

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, alcanzándose una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml a los 10 – 20 minutos de la administración tópica de una gota de colirio en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día). La semivida plasmática del timolol es de aproximadamente 6 horas. Timolol se metaboliza extensamente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de timolol inalterado.

### *Latanoprost/Timolol*

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

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Para latanoprost no se han establecido efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra ni 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 intravenosas iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día de latanoprost (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) produjeron una toxicidad embriofetal en los conejos, caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y abortos, así como por una reducción en el peso de los fetos. Timolol no 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 dihidrato  
Hidrógeno fosfato de disodio dodecahidrato  
Agua purificada  
Hidróxido de sodio para ajustar el pH  
Ácido clorhídrico para ajustar el pH

### **6.2. Incompatibilidades**

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

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

3 años  
Después de la primera apertura: 28 días – No conservar a temperatura superior a 25° C.

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

Conservar en nevera (entre 2° C y 8 °C)  
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, ver sección 6.3.

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

Frasco transparente de LDPE y tapón cuentagotas transparente de LDPE con cierre de rosca blanco de HPDE.

Tamaños de envase:  
1 frasco de 2,5 ml, 3 frascos de 2,5 ml, 6 frascos de 2,5 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial

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

ratiopharm España, S.A.  
c/ Anabel Segura 11

Edificio Albatros B, 1ª planta  
28108 Alcobendas Madrid  
España

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

Nº de registro: 74981

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

Fecha de la primera autorización: 16/Febrero/2012

Fecha de la última renovación:

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

Noviembre 2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>