



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Latanoprost-Maleato de Timolol Solución Oftálmica
Fecha de la última revisión: Agosto 7, 2013
Fecha Efectiva: Septiembre 1, 2016
Versión CDS: 6.0

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL

XALACOM®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 50 mcg de latanoprost y 6.8 mg de maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica.

4. PARTICULARES CLÍNICOS

4.1 Indicación terapéutica

Tratamiento del glaucoma o la hipertensión intraocular en una sola administración tópica al día para disminuir la presión intraocular y preservar la visión.

4.2 Posología y método de administración

Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

Una gota en el ojo(s) afectado una vez al día.

La dosis de latanoprost-maleato de timolol no deberá de exceder de una vez al día ya que se ha mostrado que la administración más frecuente de latanoprost reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

Si se omite una dosis, el tratamiento deberá continuar con la siguiente dosis de manera normal.

Si se están utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, estos deberán ser administrados con una diferencia de por lo menos cinco minutos.

Se deberán retirar los lentes de contacto antes de la instilación de las gotas y se pueden volver a colocar después de quince minutos. (Ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso- General**).

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

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a latanoprost, maleato de timolol o cualquier otro componente del producto.

Enfermedad reactiva de la vía aérea, incluyendo asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

Bradicardia sinusal, síndrome de enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sino-atrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta o choque cardiogénico.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes y enfermedades vasculares periféricas.

General:

Este producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto. (Ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Latanoprost:

Cambios en la pigmentación del iris

Latanoprost puede aumentar gradualmente el pigmento café del iris. El cambio de color del ojo es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos estromales del iris, en lugar de un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris se vuelven más café. El cambio en el color del iris es leve en la mayoría de los casos y no puede ser detectado clínicamente. El aumento en la pigmentación del iris en uno o ambos ojos se ha documentado predominantemente en pacientes que tienen iris de color mezclado que contienen el color café en la línea base. Los nevus ni las pecas del iris se han visto afectados por el tratamiento. En los estudios clínicos no se ha observado acumulación del pigmento en la malla trabecular o en cualquier otra parte en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris durante cinco años, no hubo evidencia de consecuencias adversas debido a la pigmentación aumentada aún cuando la administración de latanoprost continuaba. Estos resultados son consistentes con la experiencia clínica post-comercialización desde 1996. Además, la reducción de PIO fue similar entre los pacientes independientemente del desarrollo de la pigmentación aumentada del iris. Por lo tanto, el tratamiento con latanoprost puede continuar en pacientes que desarrollan aumento en la pigmentación del iris. Estos pacientes deberán ser examinados regularmente y, dependiendo del paciente y la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse.

El inicio de la pigmentación aumentada del iris ocurre típicamente dentro del primer año de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado después del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y es estable a los cinco años. Los efectos de la pigmentación aumentada después de los cinco años no han sido evaluados. Durante los estudios clínicos, el aumento en el pigmento café del iris no ha mostrado progresar cuando se descontinúa el tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

Existe el potencial de heterocromia en pacientes que reciben tratamiento unilateral.

Cambios en párpados y en pestañas

Se ha reportado oscurecimiento en la piel del párpado, que puede ser reversible, en asociación con el uso de latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado; estos cambios incluyen aumento en la longitud, espesor, pigmentación y número de pestañas o vellos y crecimiento sin dirección de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al descontinuar el tratamiento.

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con latanoprost. Estos reportes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con cápsula de lente posterior desgarrada, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular. Se recomienda tener precaución cuando se utilice latanoprost en estos pacientes.

Glaucoma

No existe experiencia documentada con latanoprost-timolol en glaucoma inflamatorio, neovascular, glaucoma crónico de ángulo cerrado, en glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario. Por lo tanto se recomienda que latanoprost-timolol deba utilizarse con precaución en estas condiciones hasta que se obtenga mayor experiencia.

Queratitis herpética

Latanoprost debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse en casos de queratitis por herpes simple y activo en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de la prostaglandina

Maleato de Timolol:

Reacciones cardiovasculares y respiratorias

Con su administración tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca severa deberán ser monitoreados estrechamente para signos de insuficiencia cardíaca. Después de la administración tópica de maleato de timolol pueden ocurrir las siguientes reacciones cardíacas y respiratorias:

- Agravación de angina de Prinzmetal
- Agravación de desórdenes circulatorios periféricos y centrales
- Hipotensión
- Insuficiencia cardíaca que resulta en muerte
- Reacciones respiratorias severas, incluyendo broncoespasmo fatal en pacientes con asma
- Bradicardia

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

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

Maleato de timolol se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve / moderada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial

Se deberá considerar un retiro gradual de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor. Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos deterioran la capacidad del corazón para responder al estímulo de reflejo mediado beta-adrenérgicamente, que puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Se ha reportado hipotensión severa prolongada durante la anestesia y la dificultad para reiniciar y mantener los latidos del corazón. Durante la cirugía, los efectos de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ser invertidos por suficientes dosis de agonistas adrenérgicos.

Preparados oftalmológicos de beta-bloqueadores pueden bloquear los efectos sistémicos de beta- agonistas-por ejemplo, de adrenalina. El anestesiólogo debe ser informado cuando el paciente está recibiendo timolol

Hipoglicemia

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglicémico de agentes utilizados para tratar la diabetes, y pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia. Estos deberán ser utilizados con precaución en pacientes con hipoglicemia espontánea o diabetes (especialmente aquellos con diabetes lábil), que están recibiendo insulina o agentes hipoglicémicos orales.

Hipertiroidismo

La terapia con agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos y síntomas de hipertiroidismo. El retiro abrupto de la terapia puede precipitar un empeoramiento de esta condición.

Reacciones de hipersensibilidad

Cuando se trata con agentes bloqueadores beta adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopía o reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a retos repetidos con dichos alérgenos. Estos pueden no tener respuesta a las dosis normales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

Miastenia gravis

Se ha reportado que el maleato de timolol raramente aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos (como diplopía, ptosis, debilidad generalizada).

Desprendimiento coroidal y enfermedades de la cornea

Se ha reportado separación coroidal después de procedimientos de filtración con la administración de agentes hipotensivos oculares.

Beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir a la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben tratarse con precaución

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

No se han realizado estudios específicos de interacción con productos medicinales con latanoprost—maleato de timolol.

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de bloqueo beta sistémico pueden ser potencializados cuando se administra latanoprost-maleato de timolol a pacientes que ya recibieron un agente bloqueador beta adrenérgico oral, y el uso de dos o más agentes bloqueadores beta adrenérgicos tópicos no está recomendado.

Existen reportes de elevaciones paradójicas de PIO después de la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Ocasionalmente se ha reportado midriasis cuando el maleato de timolol se administra con epinefrina.

Existe el potencial de efectos aditivos resultando en hipotensión sistémica y/o bradicardia marcada cuando el maleato de timolol se administra con:

- Bloqueadores de canal de calcio
- Fármacos que agotan la catecolamina o agentes bloqueadores beta adrenérgicos
- Antiarrítmicos (incluyendo amiodarona)
- Glicósidos digitálicos.
- Guanetidina

Un bloqueo beta sistémico potenciado (por ejemplo, disminución del ritmo cardíaco, depresión) se ha reportado durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglicémico de agentes utilizados para tratar la diabetes. (Ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso- Maleato de Timolol**).

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha encontrado que Latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales. Los estudios de reproducción y fertilidad de maleato de timolol en ratas no demostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad masculina o femenina a dosis de hasta 21.000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada humanos. (Ver sección **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad - Deterioro de la Fertilidad -Latanoprost y maleato de timolol**)

Embarazo:

No se han conducido estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Latanoprost-maleato de timolol se deberá utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. (Ver sección **5.3 Datos de Seguridad Preclínica- Latanoprost y Maleato de Timolol**).

Lactancia:

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Se ha detectado maleato de timolol en la leche humana después de la administración oral y ocular del fármaco. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se deberá tomar una decisión acerca de discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

La aplicación de gotas para los ojos puede provocar visión borrosa transitoria. Hasta que se haya resuelto, los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Latanoprost/Maleato de Timolol:

Se observaron las siguientes reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos con latanoprost/maleato de timolol.

Tabla 1 de Reacción Adversa al Medicamento: Latanoprost/Maleato de Timolol

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos oculares	Visión anormal, trastorno de la córnea, queratitis, conjuntivitis, trastorno conjuntival, blefaritis, hipertrichosis (cambios en las pestañas y en el vello del ojo; aumento de la longitud, el espesor, la pigmentación y el número de pestañas), dolor del ojo, fotofobia, irritación del ojo, hiperemia del ojo, aumento de la pigmentación del iris, errores de refracción
Trastornos vasculares	Hipertensión
<u>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</u>	Erupción, trastorno de la piel

Los siguientes son eventos adversos que se han observado en estudios clínicos con latanoprost/maleato de timolol; no se ha establecido la causalidad con el medicamento del estudio.

Infecciones e infestaciones: infección, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores

Trastornos del metabolismo y la nutrición: diabetes mellitus, hipercolesterolemia

Trastornos psiquiátricos: depresión

Trastornos oculares: catarata, defecto del campo de visión

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Latanoprost:

Se han observado reacciones adversas al medicamento adicionales en estudios clínicos y en la poscomercialización con el componente individual latanoprost.

Tabla 2 de Reacción Adversa al Medicamento: Latanoprost

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética*
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*

Tabla 2 de Reacción Adversa al Medicamento: Latanoprost

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos oculares	Edema macular, incluido edema macular cistoide*; erosión corneal*; queratitis punteada*; edema corneal*; uveítis*; iritis*; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*; triquiasis*; fotofobia*, irritación del ojo (ardor, sensación de arena en el ojo, comezón, escozor y sensación de cuerpo extraño); visión borrosa*; edema del párpado, cambios en las pestañas y en el vello del ojo (aumento de la longitud, el espesor, la pigmentación y el número de pestañas)*; reacción cutánea localizada en los párpados*; quiste del iris*; cambios periorbitales y en los párpados que llevan a la profundización del surco del párpado*; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados*
Trastornos cardíacos	Angina inestable*, angina*; palpitaciones*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Ataques agudos de asma*, agravación del asma*, asma*, disnea*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción; prurito*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia*; artralgia*
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Dolor de pecho*

*RAM identificada en el periodo poscomercialización

Maleato de Timolol (Administración Ocular):

Se han observado reacciones adversas al medicamento adicionales con el componente individual maleato de timolol, cuando utiliza mediante administración ocular

Tabla 3 de Reacción Adversa al Medicamento : Maleato de Timolol (administración ocular)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmune	Signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas; incluidos anafilaxis; angioedema; urticaria; prurito y erupción localizada y generalizada

Tabla 3 de Reacción Adversa al Medicamento : Maleato de Timolol (administración ocular)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos <u>del metabolismo y nutrición</u>	Síntomas enmascarados de hipoglicemia en pacientes diabéticos; anorexia
Trastornos <u>psiquiátricos</u>	Cambios en el comportamiento y molestias psiquiátricas incluidos confusión; alucinaciones; ansiedad; desorientación; nerviosismo y pérdida de la memoria; insomnio; depresión y pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente vascular cerebral; isquemia cerebral; mareos; aumento en signos y síntomas de miastenia gravis; parestesia; somnolencia; dolor de cabeza y síncope.
Trastornos oculares	Edema macular cistoide; desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración; erosión corneal; queratitis; diplopia; sensibilidad de la córnea disminuida; signos y síntomas de irritación ocular (p, ej., ardor, escozor, picazón, epifora, enrojecimiento); ojos secos; ptosis; blefaritis; molestias visuales, incluidos cambios refractivos; visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto	Acúfenos o tinitus
Trastornos cardiacos	Paro cardiaco; insuficiencia cardiaca; bloqueo cardiaco; bloqueo auriculoventricular; insuficiencia cardiaca congestiva; exacerbación de angina de pecho; arritmia; bradicardia; palpitación
Trastornos vasculares	Claudicación; manos y pies fríos; hipotensión y fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Insuficiencia respiratoria; edema pulmonar; broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente); tos; disnea; congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Fibrosis retroperitoneal; dolor abdominal; vómitos; diarrea; boca seca; disgeusia; dispepsia; náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción; erupción psoriasiforme; erupción pseudopenfigoide, exacerbación de psoriasis; alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia; lupus sistémico eritematoso
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Disfunción sexual; disminución de la libido; impotencia; enfermedad de Peyronie
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Dolor en el pecho; astenia; fatiga

Reacciones adversas reportadas con el uso de gotas oculares que contienen soluciones amortiguadoras de fosfato

En algunos pacientes con lesiones extensas de cornea, se han reportado muy pocos casos de calcificación corneal relacionados con el uso de gotas oftálmicas con contenido de fosfato.

4.9 Sobredosis

Si ocurre sobredosis con latanoprost-timolol, el tratamiento deberá ser sintomático.

La información acerca de la sobredosis con los componentes individuales se proporciona a continuación:

Latanoprost:

Además de la irritación ocular e hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares con sobredosis de latanoprost.

Si latanoprost se ingiere accidentalmente, la siguiente información puede ser útil: Un frasco de 2.5 ml contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% es metabolizado durante el primer paso por el hígado. La infusión intravenosa de 3 mcg/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5.5 -10 mcg/kg provocó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, bochornos y sudoración. En pacientes con asma bronquial, no se indujo broncoconstricción por latanoprost cuando fue aplicado tópicamente en los ojos en una dosis de siete veces la dosis clínica de latanoprost. (Ver sección **5.3 Datos de Seguridad Preclínica-Latanoprost: Efectos Sistémicos/ Oculares**).

Maleato de Timolol:

Ha habido reportes de sobredosis accidental con solución oftálmica de maleato de timolol que resulta en efectos sistémicos similares a aquellos observados con agentes bloqueadores beta adrenérgicos tales como vértigo, cefalea, respiración acortada, bradicardia, broncoespasmo, y paro cardíaco. (Ver sección **4.8 Efectos Indeseables -Maleato de Timolol (Administración Ocular)**).

Un estudio de hemodiálisis in vitro demostró que timolol fue dializado rápidamente del plasma humano o de la sangre completa humana.

Un estudio con pacientes con insuficiencia renal demostró que timolol no se dializa rápidamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción:

El producto consiste en dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada por diferentes mecanismos de acción y el efecto combinado resulta en una reducción adicional de PIO comparada con cualquier compuesto administrado individualmente.

Latanoprost:

La sustancia activa latanoprost, un análogo de prostaglandina F2 α , es un agonista selectivo del receptor de prostanoide FP que reduce la presión intraocular aumentando el flujo externo de humor acuoso, primariamente a través de la vía uveoescleral y también a través de la malla trabecular.

Los estudios clínicos han mostrado que latanoprost no tiene efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha encontrado que latanoprost tenga cualquier efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

Latanoprost no indujo fuga de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos humanos pseudofáquicos durante el tratamiento a corto plazo.

No se ha encontrado que Latanoprost a dosis clínicas tenga cualquier efecto farmacológico significativo sobre el sistema cardiovascular o respiratorio.

Maleato de Timolol:

El maleato de timolol es un agente bloqueador del receptor beta-1 y beta-2 (no selectivo) adrenérgico que no tiene significativa actividad simpatomimética intrínseca, depresor miocárdico directo, o anestésico local (estabilizador de membrana).

El bloqueo de receptor beta-adrenérgico reduce el gasto cardiaco en tanto sujetos sanos como en pacientes con enfermedad cardiaca. En pacientes con deterioro severo de la función del miocardio, el bloqueo del receptor beta-adrenérgico puede inhibir el efecto estimulante del sistema nervioso simpático necesario para conservar la función cardiaca adecuada.

El bloqueo del receptor beta-adrenérgico en los bronquios y bronquiolos resulta en una resistencia aumentada de las vías respiratorias de la actividad parasimpática. Dicho efecto en pacientes con asma u otras condiciones broncoespásticas es potencialmente peligroso (ver sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso-Maleato de Timolol**).

Maleato de Timolol solución oftálmica, cuando se aplica tópicamente sobre el ojo, tiene la acción de reducir la presión intraocular elevada y normal, esté o no acompañada por glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo mayor en la patogénesis de pérdida del campo visual glaucomatoso. Mientras más alto sea el nivel de la presión intraocular, mayor es la probabilidad de pérdida del campo visual glaucomatoso y daño del nervio óptico.

El mecanismo preciso de acción hipotensora ocular del maleato de timolol no se ha establecido claramente a la fecha. Los estudios de tonografía y fluorofotometría en hombre sugieren que su acción predominante puede estar relacionada con la reducción de la

producción de humor acuoso. Sin embargo, en algunos estudios también se ha observado un ligero aumento en el flujo de salida.

Efectos Clínicos:

En estudios de hallazgo de dosis, latanoprost-maleato de timolol produjo disminuciones significativamente mayores la PIO diurna media comparada con latanoprost y maleato de timolol administrados una vez al día como monoterapia. En dos estudios clínicos bien controlados doblemente enmascarados de seis meses, se comparó el efecto reductor de PIO de latanoprost-maleato de timolol con monoterapias de latanoprost y maleato de timolol en pacientes con un PIO de al menos 25 mm Hg o mayores. Después de un periodo de tratamiento de 2 a 4 semanas con maleato de timolol (disminución media en PIO desde el reclutamiento de 5 mm Hg), se observaron disminuciones adicionales en PIO diurna media de 3.1, 2.0 y 0.6 mm Hg después de 6 meses de tratamiento con latanoprost-maleato de timolol y latanoprost y maleato de timolol (dos veces al día), respectivamente. El efecto reductor de PIO de latanoprost-maleato de timolol fue conservado en una extensión abierta de 6 meses de estos estudios.

El inicio de acción de latanoprost-maleato de timolol esta dentro de una hora y el efecto máximo ocurre dentro de seis a ocho horas. Un efecto reductor de PIO adecuado ha mostrado estar presente hasta por 24 horas posteriores a la dosis después de tratamientos múltiples.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Latanoprost-Maleato de Timolol:

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y maleato de timolol, aunque hubo un aumento aproximadamente de dos veces de la concentración del ácido de latanoprost en el humor acuoso 1 a 4 horas después de la administración de latanoprost-maleato de timolol en comparación con la monoterapia.

Latanoprost:

Absorción:

Latanoprost se absorbe a través de la córnea dónde el pro-fármaco de ester isopropílico se hidroliza a la forma ácida para ser biológicamente activo. Los estudios en hombre indican que la concentración pico en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica.

Distribución:

El volumen de distribución en humanos es 0.16 ± 0.02 L/kg. El ácido de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras cuatro horas, y en plasma solo durante la primera hora después de la administración local.

Metabolismo:

Latanoprost, un pro-fármaco de ester isopropílico es hidrolizado por esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost que alcanza la circulación sistémica es metabolizado primariamente por el hígado a los metabolitos 1,2-dino y 1,2,3,4-tetranor vía la β -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost del plasma humano es rápido ($t_{1/2} = 17$ min) después de administración intravenosa y tópica. La depuración sistémica es aproximadamente 7 mL/min/kg. Después de la β -oxidación hepática, los metabolitos son principalmente eliminados vía renal. Aproximadamente el 88% y el 98% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la dosificación tópica e intravenosa, respectivamente.

Maleato de Timolol:

La concentración máxima de maleato de timolol en el humor acuoso se alcanzó aproximadamente una hora después de la administración tópica de las gotas oftálmicas. Parte de la dosis se absorbió sistémicamente y la concentración plasmática máxima de 1 ng/ml se alcanzó 10 a 20 minutos después de la administración tópica de una gota para el ojo a cada ojo una vez al día (300 microgramos/día). La vida media de maleato de timolol en plasma es de aproximadamente seis horas. El maleato de timolol se metaboliza ampliamente en el hígado. Los metabolitos son excretados en la orina junto con algún maleato de timolol sin cambios.

5.3 Datos de seguridad preclínica

El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido. No se observaron efectos oculares o sistémicos adversos en conejos tratados tópicamente con la combinación fijada o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y timolol. Los estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad con cada uno de los componentes no revelaron peligros especiales para humanos. Latanoprost no afectó la curación de heridas en la cornea en el ojo de conejo, mientras que el timolol inhibió el proceso en el ojo del conejo y del mono cuando se administró más de una vez al día.

Latanoprost:

Efectos Sistémicos/ Oculares:

La toxicidad ocular así como la sistémica de latanoprost ha sido investigada en varias especies animales. Generalmente, latanoprost es bien tolerado con un margen de seguridad entre la dosis ocular clínica y la toxicidad sistémica de por lo menos 1000 veces. Dosis altas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administrada intravenosamente a monos no anestesiados ha mostrado aumentar la frecuencia respiratoria probablemente reflejando broncoconstricción de corta duración. En monos, se realizó una infusión intravenosa de latanoprost en dosis de hasta 500 mcg/kg sin efectos mayores sobre el sistema cardiovascular. En estudios animales, no se encontró que latanoprost tuviera propiedades sensibilizadoras.

En el ojo, no se han detectado efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día en conejos o monos (la dosis clínica es aproximadamente 1.5 microgramos/ojo/día). Latanoprost no tiene efectos, o bien estos son despreciables, sobre la circulación sanguínea intraocular cuando se utilizó a la dosis clínica y se estudió en monos.

En estudios de toxicidad ocular crónica, la administración de latanoprost, 6 microgramos/ojo/día, también ha mostrado inducir fisura palpebral aumentada. Este efecto es reversible y ocurre a dosis por encima del nivel de dosis clínica. El efecto no se ha observado en humanos.

Carcinogénesis:

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fueron negativos.

Mutagénesis:

Latanoprost fue negativo en pruebas de mutación inversa en bacterias, mutación de genes en linfoma de ratón y prueba de micronúcleo de ratón. Se observaron aberraciones de cromosomas in vitro con linfocitos humanos. Se observaron efectos similares con la prostaglandina F2 α , una prostaglandina natural, e indica que este es un efecto de la clase.

Estudios adicionales de mutagenicidad en síntesis no programada de ADN in vitro/ in vivo en ratas fueron negativos e indicaron que latanoprost no tiene potencia mutagénica.

Deterioro de la Infertilidad:

No se ha encontrado que latanoprost tenga cualquier efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. En estudios de embriotoxicidad en ratas, no se observó embriotoxicidad a dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos /kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efecto embrio letales en conejos a dosis de 5 microgramos/kg/día y superiores. Latanoprost ha mostrado provocar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por aumento de incidencias de resorción tardía y aborto y peso fetal reducido cuando se administró en dosis intravenosas de aproximadamente 100 veces la dosis humana.

Teratogénesis:

No se ha detectado potencial teratogénico.

Maleato de Timolol:

Carcinogénesis:

En un estudio de dos años de maleato de timolol administrado oralmente a ratas, hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenales en ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (aproximadamente 42,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada). No se observaron diferencias similares en ratas que recibieron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14,000 veces la dosis oftálmica humana máxima recomendada.

En un estudio oral de toda la vida en ratones, hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarias en ratones hembra a 500 mg/kg/día, (aproximadamente 71,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada), pero no a 5 o 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 o 7,000, respectivamente, veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada). En un estudio subsiguiente en ratones hembra, en donde las exámenes postmortem fueron limitadas al útero y los pulmones, se observó nuevamente un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares a 500 mg/kg/día.

La ocurrencia aumentada de adenocarcinomas mamarios estuvo asociada con elevaciones en prolactina sérica que ocurrieron en ratones hembra que recibieron maleato de timolol oral a 500 mg/kg/día, pero no a dosis de 5 o 50 mg/kg/día. Una incidencia aumentada de adenocarcinomas mamarios en roedores ha sido asociada con la administración de varios

agentes terapéuticos que elevan la prolactina sérica, pero no se ha establecido la correlación entre los niveles de prolactina sérica y tumores mamarios en humanos.

Mutagénesis:

El maleato de timolol no tuvo potencial mutagénico cuando se analizó *in vivo* (ratón) en las pruebas de micronúcleo y ensayo citogenética (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* en un ensayo de transformación de célula neoplásica (hasta 100 mcg/mL). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de maleato de timolol empleadas, 5,000 o 10,000 mcg/placa, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de inversores observados con la cepa de prueba TA100 (en siete ensayos replicados), pero no en las tres cepas restantes. En los ensayos con la cepa de prueba TA100, no se observó una relación de respuesta a la dosis consistente, y el radio de inversores de prueba a control no alcanzó 2. Un radio de 2 normalmente se considera el criterio para una prueba de Ames positiva.

Deterioro de la Fertilidad:

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no demostraron efecto adverso sobre la fertilidad de machos y hembras a dosis hasta 21,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada.

Teratogénesis:

Los estudios de teratogenicidad con maleato de timolol en ratones, ratas y conejos a dosis orales hasta de 50 mg/kg/día (7,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada) no demostró evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal retrasada a esta dosis en ratas, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo postnatal de las crías. Las dosis de 1000 mg/kg/día (142,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada) fueron maternotóxicas en ratones y resultó en un número aumentado de reabsorción fetal. Las reabsorciones fetales aumentadas también se observaron en conejos a dosis de 14,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada, en este caso en maternotoxicidad aparente.