

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fixaprost 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y timolol maleato equivalente a 5 mg de timolol.

Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost y 0,15 mg de timolol.

Excipiente con efecto conocido

1 ml de colirio en solución contiene 50 mg de hidroxistearato de macrogolglicerol (aceite de ricino polioxil hidrogenado).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución en envases unidosis.

La solución es ligeramente amarilla y opalescente, prácticamente libre de partículas.

pH: 5,7 – 6,2

Osmolalidad: 300-340 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 han establecido la seguridad y la eficacia en niños y en adolescentes.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Como con todos los colirios, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda realizar la oclusión nasolagrimal en el canto nasal (oclusión puntual) durante 2 minutos. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota.

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

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

Cada envase unidosis contiene una cantidad de solución suficiente para tratar ambos ojos.
Para un solo uso.

Este medicamento es una solución estéril sin conservantes. La solución de un envase unidosis individual debe utilizarse inmediatamente después de abrirlo para su administración en el ojo u ojos afectados. Como no se puede garantizar la esterilidad del envase unidosis tras su apertura, cualquier contenido restante debe desecharse inmediatamente después de la administración.

Debe indicarse a los pacientes que:

- eviten el contacto entre la punta del cuentagotas y el ojo o los párpados,
- el colirio en solución debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura del envase unidosis, el cual debe desecharse tras su uso,
- guardar los envases unidosis sin abrir dentro del sobre.

4.3 Contraindicaciones

Fixaprost está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedades reactivas de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, Fixaprost se absorbe sistémicamente. Debido a la presencia del componente beta-adrenérgico, timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas como las que se observan con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es más baja que en la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardiacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se deberá evaluar de manera estricta el tratamiento con beta-bloqueantes y se habrá de considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares, en busca de signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Tras la administración de timolol, se han notificado reacciones cardiacas y raramente muerte asociada a insuficiencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Se deberá tratar con precaución a los pacientes con alteraciones/trastornos graves de la circulación periférica (por ejemplo, formas graves de la enfermedad o del síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. Fixaprost se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y sólo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes

Se deben administrar betabloqueantes con precaución, a pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas o a pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Trastornos corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución.

Otros agentes betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico, pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se habrá de monitorizar cuidadosamente.

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 o derivados de las prostaglandinas (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 la exposición repetida a dichos alérgenos, y 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 una terapia supresora del humor acuoso (como por ejemplo, timolol y acetazolamida), tras cirugías filtrantes.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas betabloqueantes pueden bloquear el efecto sistémico beta-agonista, por ejemplo, de la adrenalina. El anestesista debe estar informado si el paciente está recibiendo timolol.

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 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 la combinación latanoprost/timolol con conservantes 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.

Cambios en los párpados y las pestañas

Se ha notificado oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, en relación con el uso de latanoprost.

El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado. Estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de las pestañas o pelos, y el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al cese del tratamiento.

Glaucoma

No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o crónico de ángulo cerrado, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario. El latanoprost tiene muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado. Por ello, en estos casos se recomienda utilizar Fixaprost 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 casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Edema macular

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. Fixaprost debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Excipientes

Fixaprost contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol (derivado del aceite de ricino) que puede causar reacciones cutáneas. En la actualidad, no hay datos disponibles de seguridad a largo plazo para este excipiente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre la interacción de medicamentos con Fixaprost.

Ha habido notificaciones de 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.

Existe un efecto potencial aditivo que puede resultar en hipotensión y/o marcada bradicardia, cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes de canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpáticomiméticos o guanetidina.

Se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) cuando se administra un tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra Fixaprost a pacientes que ya están siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico oral, y no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta- adrenérgicos por vía oftálmica.

Se ha notificado midriasis de manera ocasional, tras el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

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 agentes 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 la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Timolol

No hay datos suficientes del uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar timolol durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han indicado la existencia de malformaciones pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intra-uterino, cuando se administran betabloqueantes por vía oral.

Adicionalmente, se han observado signos y síntomas del betabloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria, hipoglucemia) en neonatos, cuando se administran betabloqueantes antes del parto. Si se administra Fixaprost antes del parto, se habrá de monitorizar estrechamente a los neonatos durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, Fixaprost no se debe administrar durante el embarazo (ver sección 5.3).

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en leche materna. No obstante, a dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que aparezca cantidad suficiente en la leche materna que produzca síntomas clínicos de betabloqueo en el recién nacido. Para reducir la exposición sistémica, ver sección 4.2.

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por lo tanto, Fixaprost no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La instilación del colirio puede dar lugar a una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto pase, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En el caso de latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En los datos procedentes de la fase de extensión de los ensayos pivotaes de la combinación de latanoprost/timolol con conservantes, 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, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, incluyendo bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas.

Como otros medicamentos oftálmicos administrados por vía tópica, timolol se absorbe y pasa a la circulación sistémica. Esto puede causar efectos adversos, como los observados con agentes beta bloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica, es menor que con la administración sistémica. Las reacciones adversas listadas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de los betabloqueantes oftálmicos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con el tratamiento de referencia combinado de latanoprost-timolol con conservantes.

Se han clasificado las reacciones adversas por frecuencias, de la siguiente manera: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes ≥1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea
Trastornos oculares	Hiperpigmentación del iris	Dolor ocular, irritación ocular, (incluidos escozor quemazón, picor, sensación de cuerpo extraño)	Trastornos de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo aumentado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, prurito

Se han notificado reacciones adversas adicionales, específicas de la utilización individual de cada uno de los componentes de Fixaprost, tanto en estudios clínicos como en notificaciones espontáneas o en la literatura disponible.

En el caso de latanoprost, son las siguientes:

Tabla 2 de reacciones adversas: latanoprost

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
Trastornos oculares	Cambios en las pestañas y el vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de las pestañas); queratitis puntiforme, edema periorbital; iritis; uveítis, edema macular incluido el edema macular cistoide; ojo seco; queratitis; edema corneal; erosión corneal; triquiasis; quiste del iris; fotofobia; cambios periorbitales y en los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado; 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; empeoramiento del asma; disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico

En el caso del timolol son las siguientes:

Tabla 3 de reacciones adversas: timolol maleato (administración ocular)

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas sistémicas incluida reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, mareos, aumento de los signos y síntomas de <i>miastenia gravis</i> , parestesia, dolor de cabeza, síncope
Trastornos oculares	Desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración (ver sección 4.4), erosión corneal, queratitis, diplopía, disminución de la sensibilidad corneal, signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, quemazón, pinchazos, picor, lagrimeo y enrojecimiento) ojos secos, 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 (particularmente en pacientes con una enfermedad broncoespástica preexistente), tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, erupción psoriasiforme, exacerbación de psoriasis, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	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, fatiga

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos en seres humanos en relación con una sobredosis con Fixaprost.

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 menos de 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

Fixaprost contiene dos principios activos: latanoprost y timolol maleato. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada por mecanismos de acción diferentes, y el efecto combinado produce una reducción de la PIO mayor que la de cualquiera de los dos componentes administrados individualmente.

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la PIO aumentando el drenaje del humor acuoso. El principal mecanismo de acción consiste en un aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en el drenaje a través de la vía convencional (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hemato-acuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en ojos de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino no afectó a los vasos sanguíneos retinianos, como se demostró mediante angiografías fluoresceínicas. Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudofáquicos.

Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no específico), que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o estabilizadora de membrana. Timolol reduce la PIO disminuyendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar.

No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo 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, la combinación fija de referencia de latanoprost/timolol con conservantes 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 la combinación fija de referencia de latanoprost/timolol con conservantes 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 la combinación fija de referencia de latanoprost/timolol con conservantes, latanoprost y timolol, respectivamente (administrados dos veces al día). El efecto reductor de la PIO producido por la combinación fija de referencia de latanoprost/timolol con conservantes 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 combinación fija de referencia de latanoprost/timolol con conservantes se inicia en menos de 1 hora y el efecto máximo se produce entre las seis y las ocho horas siguientes. Después de la administración de múltiples tratamientos, se ha demostrado que existe un efecto reductor adecuado de la PIO durante un periodo máximo de 24 horas tras la administración de la dosis.

Eficacia clínica y de seguridad

Fixaprost sin conservantes fue evaluado en un estudio aleatorizado de 3 meses, enmascarado para el investigador, comparado con el latanoprost/timolol 50 microgramos/ 5 mg por ml de referencia con conservantes en 242 pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto en los que se confirmó que no estaban suficientemente controlados con monoterapia. Antes de empezar el estudio, los pacientes fueron tratados y controlados con el producto de referencia o genéricos (combinación fija de latanoprost/timolol 50 microgramos/ 5 mg por ml de colirio con conservantes) durante al menos 2 meses.

La variable de eficacia primaria fue el cambio en la presión intraocular media (PIO) del inicio al Día 84. En el Día 84, el cambio promedio desde el inicio de la PIO fue de -0,49 mmHg con Fixaprost y fue similar al del producto latanoprost/timolol 50 microgramos/ 5 mg por ml de referencia con conservantes.

Peor ojo (población mITT)		Fixaprost	Producto de referencia
Baseline (D0)	n Promedio ± SD	124 15,6 ± 2,1	112 15,7 ± 2,1
D84	n Promedio ± SD	122 15,1 ± 2,4	110 15,2 ± 2,2
Cambio promedio (D0 – D84)	n Promedio ± SD [95% CI]	122 -0,49 ± 1,80 [-0,81 ; -0,17]	110 -0,49 ± 2,25 [-0,92 ; -0,07]
Análisis estadístico	Diferencia promedio ajustada ± SE [95% CI]	0,01 ± 0,25 [-0,48; 0,50]	

CI=intervalo de confianza; N=número de pacientes en el grupo de tratamiento; mITT=intención de tratar modificada; n=número de pacientes con datos; SE=error estándar; SD=desviación estándar

Este estudio de 3 meses mostró que no se identificaron efectos adversos oculares con Fixaprost aparte de los que están bien documentados con el producto latanoprost/timolol de referencia conservado con BAK. Fixaprost fue asociado con menores síntomas subjetivos después de la instilación en el Día 84 (irritación/ardor/escozor: 20,5% vs 41,8%, $p < 0,001$; picor: 4,9% vs 13,9%, $p = 0,010$) como también síntomas subjetivos durante el día independientemente de la instilación (irritación/ardor/escozor: 7,4% vs 12,7%, $p = 0,094$; picor: 1,6% vs 13,6%, $p < 0,001$) comparado con el producto de referencia.

Se han observado algunas reacciones adversas sistémicas poco frecuentes, ya conocidas para timolol, pero no vistas en ensayos clínicos con la combinación latanoprost/timolol de referencia con conservantes (ver sección 4.8) : disgeusia, arritmia y fatiga.

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.

Combinación de latanoprost/timolol de referencia con conservantes

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales están bien establecidos. No se observaron reacciones adversas oculares o sistémicas en los conejos tratados tópicamente con la combinación fija o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y de timolol. Los estudios sobre farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico realizados

con cada uno de los componentes no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos. Latanoprost no afectó a la curación de las heridas de la córnea en los ojos de conejos, mientras que timolol sí inhibió el proceso en los ojos de conejo y de mono cuando se administró con una frecuencia mayor de una vez al día.

Para latanoprost no se han encontrado efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra ni posee potencial teratogénico en ratas y conejos. No se observó embriotoxicidad en las ratas tratadas con dosis intravenosas máximas de 250 microgramos/kg/día. Sin embargo, las dosis iguales o superiores a 5 microgramos/kg/día de latanoprost (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) produjeron una toxicidad embriofetal en los conejos, caracterizada por un aumento en la incidencia de resorciones tardías y abortos, así como por una reducción en el peso de los fetos. Timolol no evidenció efectos sobre la fertilidad de las ratas macho y hembra, o potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

Toxicidad ocular

No se demostró ningún efecto tóxico local o sistémico en la administración de dos veces al día durante 28 días de Fixaprost colirio en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxiestearato de macrogolglicerol
Sorbitol
Macrogol,
Carbómero,
Edetato de disodio,
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH),
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura del sobre: utilizar el envase unidosis en 1 un mes.

Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo.

Guarde los envases unidosis sin utilizar dentro del sobre abierto para protegerlos de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición de temperatura especial de conservación.

Guarde los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz.

Para conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 envases unidosis (LDPE) que contienen 0,2 ml de colirio en solución y envasados en un sobre (polietileno/aluminio/poliéster).

Presentaciones: 30 (6 x 5) o 90 (18 x 5) envases unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere condiciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018