

XALACOM

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

Solução oftálmica estéril

50 mcg/mL + 5 mg/mL



XALACOM®
latanoprost, maleato de timolol

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: Xalacom®

Nome genérico: latanoprost e maleato de timolol

APRESENTAÇÃO

Xalacom® solução oftálmica estéril em embalagem contendo 1 frasco goteador de 2,5 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oftálmica de Xalacom® contém 50 mcg de latanoprost e maleato de timolol equivalente a 5,0 mg de timolol.

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico anidro, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico^a, hidróxido de sódio^a e água para injetáveis.

a = para ajuste do pH.

Uma gota da solução contém aproximadamente 1,5 mcg de latanoprost e 150 mcg de timolol.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xalacom® (latanoprost, maleato de timolol) solução oftálmica é indicado para a redução da pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, que apresentam resposta insuficiente à monoterapia com agentes beta-bloqueadores tópicos redutores da pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, que apresentem pressão intraocular maior ou igual a 25 mmHg, a associação de latanoprost e maleato de timolol em dose fixa, utilizada uma vez ao dia promove maior redução da pressão intraocular do que o uso de latanoprost 0,0005% uma vez ao dia individualmente ou concomitantemente com outros colírios contendo uma única medicação redutora da pressão dentro dos olhos.^(1,2)

Referências Bibliográficas

1. DIESTELHORST M.; ALMEGARD B. Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 236(8), p. 577-581, 1998.
2. FELDMAN RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. **Expert Opin Pharmacother**, 5, p. 909-21, 2004

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação:

Xalacom® contém duas substâncias ativas: latanoprost e maleato de timolol. Esses dois componentes diminuem a pressão intraocular (PIO) elevada por diferentes mecanismos de ação e o efeito combinado resulta em uma redução da PIO maior do que a proporcionada pelas duas substâncias administradas isoladamente, e semelhante quando as duas drogas são usadas concomitantemente.

A latanoprost:

A latanoprost é uma análoga da prostaglandina F2 α , uma agonista seletiva do receptor prostanoide FP, que reduz a pressão intraocular aumentando a drenagem do humor aquoso, principalmente através da via uveoescleral e também da malha trabecular.

Estudos clínicos mostraram que a latanoprost não tem efeito significativo sobre a produção de humor aquoso, sobre a barreira hemato-humoral aquosa ou sobre a circulação sanguínea intraocular. A latanoprost não induziu extravasamento de fluoresceína no segmento posterior de olhos humanos pseudofácicos durante o tratamento a curto prazo.

Não foram observados quaisquer efeitos farmacológicos significativos sobre o sistema cardiovascular e respiratório com doses clínicas de latanoprost.

O maleato de timolol:

O maleato de timolol é um agente bloqueador do receptor beta-1 e beta-2 adrenérgicos (não seletivo) que não apresenta significativa atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou atividade anestésica local (estabilizadora de membrana).

Os bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos reduzem o rendimento cardíaco em ambos os indivíduos saudáveis e pacientes com doenças cardíacas. Em pacientes com insuficiência da função miocárdica, os bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos podem inibir o efeito estimulatório do sistema nervoso simpático necessário para manter a função cardíaca adequada.

Os bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos nos brônquios e bronquíolos resultaram em aumento da resistência das vias aéreas da atividade parassimpática sem contraposição. Este efeito nos pacientes com asma ou outras condições broncoespásticas é potencialmente perigoso (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções – O maleato de timolol).

A solução oftálmica de maleato de timolol, quando aplicada topicamente sobre o olho, tem a ação de reduzir a pressão intraocular elevada e normal, se acompanhada ou não por glaucoma. Pressão intraocular elevada é o



principal fator de risco na patogênese de perda do campo visual do glaucomatoso. Quanto maior o nível de pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual do glaucomatoso e danos no nervo óptico.

O mecanismo preciso da ação hipotensiva ocular do maleato de timolol não está totalmente estabelecido até o momento. Estudos de tonografia e fluorofotometria em homens sugerem que sua ação predominante pode estar relacionada à redução da formação do humor aquoso. Contudo, em alguns estudos, um aumento leve no escoamento do humor aquoso foi observado.

Efeitos Clínicos:

Em estudos de dose, a latanoprostá-maleato de timolol produziu uma redução significativa maior na média diurna de PIO comparado a latanoprostá e maleato de timolol administrado uma vez ao dia como monoterapia. Em dois estudos controlados, de 6 meses, duplo-mascarados, o efeito da redução da PIO da latanoprostá-maleato de timolol foi comparado com monoterapia de latanoprostá e maleato de timolol em pacientes com PIO de pelo menos 25 mmHg ou mais. Após 2 a 4 semanas de tratamento com maleato de timolol (diminuição média na PIO de 5 mmHg, a partir da inclusão do paciente no estudo), reduções adicionais na média diurna de PIO de 3,1; 2,0 e 0,6 mmHg foram observadas após 6 meses de tratamento com latanoprostá-maleato de timolol, latanoprostá e maleato de timolol (duas vezes ao dia), respectivamente. O efeito da redução da PIO de latanoprostá-maleato de timolol foi mantido em um período de extensão aberta de 6 meses, destes estudos.

O início da ação de latanoprostá-maleato de timolol ocorre dentro de 1 hora e o efeito máximo ocorre dentro de 6 a 8 horas. O efeito adequado da redução de PIO foi observado estar presente até 24 horas após dose depois de tratamentos múltiplos.

Propriedades Farmacocinéticas

A latanoprostá-maleato de timolol (Xalacom®):

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a latanoprostá e o timolol, embora houvesse uma tendência para o aumento em aproximadamente 2 vezes das concentrações do ácido de latanoprostá no humor aquoso de 1 a 4 horas após a administração de latanoprostá-maleato de timolol quando comparado com a monoterapia.

A latanoprostá:

Absorção: a latanoprostá é absorvida pela córnea onde o pró-fármaco do éster isopropílico é hidrolisado a forma ácida e torna-se biologicamente ativo. Estudos em humanos indicam que a concentração máxima no humor aquoso é alcançada cerca de 2 horas após administração tópica.

Distribuição: o volume de distribuição em humanos é $0,16 \pm 0,02$ L/kg. O ácido de latanoprostá pode ser medido no humor aquoso durante as primeiras quatro horas após administração tópica e no plasma somente durante a primeira hora.

Metabolismo: a latanoprostá, um pró-fármaco do éster isopropílico, é hidrolisado por esterasas presentes na córnea ao ácido biologicamente ativo. O ácido ativo de latanoprostá alcança a circulação sistêmica e é principalmente metabolizado pelo fígado para os metabólitos 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor via β -oxidação dos ácidos graxos.

Excreção: a eliminação do ácido de latanoprostá do plasma humano é rápida ($t_{1/2} = 17$ min) após administração intravenosa e tópica. O *clearance* sistêmico é de aproximadamente 7 mL/min/kg. Após β -oxidação hepática, os metabólitos são eliminados principalmente por via renal. Aproximadamente 88% e 98% da dose administrada é recuperada na urina após administração tópica e intravenosa, respectivamente.

O maleato de timolol

A concentração máxima do maleato de timolol no humor aquoso é alcançada em cerca de 1 hora após a administração tópica do colírio. Uma parte dessa dose é absorvida sistemicamente e se obtém uma concentração plasmática máxima de 1 ng/mL em 10-20 minutos após a aplicação de uma gota do colírio em cada olho, uma vez ao dia (300 mcg/dia). A meia-vida do maleato de timolol no plasma é de cerca de 6 horas. O maleato de timolol é extensivamente metabolizado no fígado. Os metabólitos são excretados na urina juntamente com o maleato de timolol inalterado.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

O perfil de segurança sistêmico e ocular dos componentes individuais é bem estabelecido. Não foi observado efeito adverso sistêmico ou ocular em coelhos tratados topicamente com a combinação fixa ou com a administração concomitante de soluções oftálmicas de latanoprostá e timolol. Os estudos farmacológicos de



segurança, de genotoxicidade e de carcinogenicidade de cada substância não demonstraram risco especial para os humanos. A latanoprostá não afetou a cicatrização da ferida corneal do olho do coelho, enquanto que o timolol inibiu o processo do olho do coelho e do macaco quando administrado com frequência maior que uma vez ao dia.

A latanoprostá

Efeitos Sistêmicos/Oculares:

A toxicidade ocular assim como a sistêmica de latanoprostá foi investigada em várias espécies animais. Geralmente, a latanoprostá é bem tolerada com uma margem de segurança entre a dose clínica oftálmica e a toxicidade sistêmica de no mínimo 1.000 vezes. Altas doses de latanoprostá, aproximadamente 100 vezes a dose clínica/kg de peso corporal, administrada intravenosamente a macacos não anestesiados aumentaram a frequência respiratória, refletindo provavelmente uma broncoconstrição de curta duração. Nos macacos, a latanoprostá foi infundida intravenosamente em doses de até 500 mcg/kg sem maiores efeitos sobre o sistema cardiovascular. Em estudos animais, a latanoprostá não demonstrou propriedades sensibilizantes.

Não foram detectados efeitos tóxicos nos olhos com doses de até 100 mcg/olho/dia em coelhos ou macacos (a dose clínica é de aproximadamente 1,5 mcg/olho/dia). A latanoprostá não produziu efeitos, ou os produziu de modo desprezível, sobre a circulação sanguínea intraocular quando utilizada com doses clínicas e estudada em macacos.

Em estudos de toxicidade ocular crônica, a administração de latanoprostá na dose de 6 mcg/olho/dia também mostrou induzir aumento de fissura palpebral. Este efeito é reversível e ocorre nas doses acima do nível de dose clínica. O efeito não foi observado em humanos.

Carcinogenicidade:

Estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos foram negativos.

Mutagenicidade:

A latanoprostá foi negativa em testes de mutação reversa em bactérias, mutação genética em linfoma de camundongo e testes de micronúcleo de camundongo. Foram observadas aberrações cromossômicas *in vitro* com linfócitos humanos. Foram observados efeitos similares com prostaglandinas F2 α , uma prostaglandina que ocorre naturalmente e indica que este é um efeito de classe.

Estudos adicionais de mutagenicidade sobre a síntese de DNA não esquematizada *in vitro/in vivo* em ratos foram negativos e indicam que a latanoprostá não tem potencial mutagênico.

Alterações na fertilidade:

Não foi observado qualquer efeito sobre a fertilidade de machos e fêmeas em estudos com animais. No estudo de embriotoxicidade em ratos, não foi observado embriotoxicidade em doses intravenosas (5, 50 e 250 mcg/kg/dia) de latanoprostá. Contudo, a latanoprostá induziu efeitos letais em embriões de coelhos em doses iguais ou superiores a 5 mcg/kg/dia. Foi observado que a latanoprostá pode causar toxicidade embrio-fetal em coelhos caracterizada pelo aumento de incidências de aborto, reabsorção tardia e peso fetal reduzido quando administrado em doses intravenosas de aproximadamente 100 vezes a dose humana.

Teratogenicidade:

Não foi detectado potencial teratogênico.

O maleato de timolol

Carcinogenicidade:

Em um estudo de dois anos de maleato de timolol administrado oralmente a ratos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de feocromocitomas adrenais em ratos machos recebendo 300 mg/kg/dia (aproximadamente 42.000 vezes a exposição sistêmica após a dose oftálmica humana máxima recomendada). Diferenças similares não foram observadas em ratos recebendo doses orais equivalentes a aproximadamente 14.000 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada.

Em um estudo oral com camundongos vivos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores pulmonares malignos e benignos, pólipos uterinos benignos e adenocarcinomas mamários em camundongos fêmeas na dose de 500 mg/kg/dia (aproximadamente 71.000 vezes a exposição sistêmica após a dose oftálmica humana máxima recomendada), mas não nas doses de 5 ou 50 mg/kg/dia (aproximadamente 700 ou 7.000 vezes a exposição sistêmica após a dose oftálmica humana máxima recomendada). Em um estudo subsequente com camundongos fêmeas, cujos exames pós-morte foram limitados ao útero e pulmões, um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores pulmonares foi novamente observado com doses de 500 mg/kg/dia.



O aumento da ocorrência de adenocarcinomas mamários foi associado com elevações de prolactina sérica que ocorreram em camundongos fêmeas administrados com doses de 500 mg/kg/dia de maleato de timolol oral, mas não nas doses de 5 ou 50 mg/kg/dia. Um aumento na incidência de adenocarcinomas mamários em roedores foi associado com a administração de vários outros agentes terapêuticos que elevam a prolactina sérica, mas não foi estabelecida correlação entre níveis de prolactina sérica e tumores mamários em humanos.

Mutagenicidade:

O maleato de timolol foi desprovido de potencial mutagênico quando testado *in vivo* (camundongo) no teste de micronúcleos e ensaios citogenéticos (doses de até 800 mg/kg) e *in vitro* em ensaios de transformação de células neoplásicas (até 100 mcg/mL). Nos testes de Ames, as concentrações mais altas de maleato de timolol empregados, 5.000 ou 10.000 mcg/placa, foram associadas a elevações estatisticamente significativas de revertentes observados com cepas de testes TA100 (em sete ensaios replicados), mas não nas três cepas remanescentes. No ensaio com a cepa de teste TA100, não foi observada uma relação de resposta consistente com a dose e a taxa de testes para controlar os revertentes não alcançou a taxa 2. A taxa igual a 2 é geralmente considerada o critério para um teste de Ames positivo.

Alterações na fertilidade:

Estudos de reprodução e fertilidade em ratos não demonstraram efeitos adversos na fertilidade de machos ou fêmeas nas doses de até 21.000 vezes a exposição sistêmica após a dose oftálmica humana máxima recomendada.

Teratogenicidade:

Estudos de teratogenicidade com maleato de timolol em camundongos, ratos e coelhos com doses orais de até 50 mg/kg/dia (7.000 vezes a exposição sistêmica que se segue após a dose oftálmica humana máxima recomendada) não demonstraram evidências de malformações fetais. Embora a ossificação fetal tardia tenha sido observada com essa dose em ratos, não houve efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal da prole. Doses de 1.000 mg/kg/dia (142.000 vezes a exposição sistêmica que se segue após a dose oftálmica humana máxima recomendada) foram doses maternas tóxicas em camundongos e resultou em um aumento do número de reabsorção fetal. Foi observado também aumento da reabsorção fetal em coelhos nas doses de 14.000 vezes a exposição sistêmica em relação a dose oftálmica humana máxima recomendada, neste caso, sem toxicidade materna aparente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Xalacom® é contraindicado a pacientes com:

- distúrbio da reatividade da via aérea, incluindo asma brônquica ou histórico de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave;
- bradicardia sinusal, síndrome do nó sinusal, bloqueio sino-atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca sintomática, choque cardiogênico;
- pacientes com hipersensibilidade conhecida a latanoprost, maleato de timolol ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Xalacom® contém cloreto de benzalcônio, que pode ser absorvido pelas lentes de contato (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

A latanoprost

A latanoprost pode gradualmente aumentar o pigmento castanho da íris. A alteração da cor do olho é devido ao conteúdo aumentado de melanina no melanócito estromal da íris, ao invés do aumento do número de melanócitos. Tipicamente, a pigmentação castanha ao redor da pupila se difunde concentricamente em direção à periferia da íris e toda a íris, ou parte dela, pode ficar mais acastanhada. A alteração na cor da íris é leve na maioria dos casos e pode não ser clinicamente detectada. O aumento na pigmentação da íris em um ou ambos os olhos foi documentado predominantemente em paciente que tem íris de cores mistas que contenham a cor castanha como base. Nevos e lentigens da íris não foram afetados pelo tratamento. Não se observou acúmulo de pigmento na malha trabecular ou em outras partes da câmara anterior em estudos clínicos.

Em um estudo clínico destinado a avaliar a pigmentação da íris por mais de cinco anos, não houve evidências de consequências adversas devido ao aumento de pigmentação, mesmo quando a administração da latanoprost continuou. Esses resultados são consistentes com experiência clínica pós-comercialização desde 1996. Além



disso, redução da PIO foi similar em pacientes independente do aumento da pigmentação da íris. Portanto, o tratamento com latanoprostá pode continuar em pacientes que desenvolveram aumento da pigmentação da íris. Esses pacientes devem ser examinados regularmente e, dependendo da situação clínica, o tratamento pode ser interrompido.

O início do aumento da pigmentação da íris ocorre tipicamente dentro do primeiro ano de tratamento, raramente durante o segundo ou terceiro ano e não foi observado após o quarto ano de tratamento. A taxa de progressão da pigmentação da íris diminui com o tempo e é estável por cinco anos. Os efeitos do aumento da pigmentação além dos cinco anos não foram avaliados. Durante os estudos clínicos, aumento no pigmento castanho da íris não foi observado após descontinuação do tratamento, mas a alteração da cor resultante pode ser permanente.

O escurecimento da pele da pálpebra, que pode ser reversível, foi relatado com o uso de latanoprostá.

A latanoprostá pode gradualmente alterar os cílios e a lanugem da pálpebra no olho tratado; essas alterações incluem aumento do comprimento, grossura, pigmentação e número de cílios ou lanugem e crescimento irregular dos cílios. Alterações dos cílios são reversíveis após a descontinuação do tratamento.

O potencial para heterocromia existe para pacientes recebendo tratamento unilateral.

Durante o tratamento com latanoprostá foi relatada a ocorrência de edema macular, incluindo edema macular cistoide. Esses relatos ocorreram, principalmente em pacientes afácicos, pseudofácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular. A latanoprostá deve ser utilizada com cautela nesses pacientes.

Não há experiência documentada com latanoprostá-timolol em glaucoma inflamatório, neovascular, crônico de ângulo fechado, glaucoma de ângulo aberto de pacientes pseudofácicos e em glaucoma pigmentar. Portanto, recomenda-se que Xalacom® seja utilizado com cuidado nessas condições até que se disponha de maiores dados nesse aspecto.

A latanoprostá deve ser utilizada com cuidado em pacientes com histórico de ceratite herpética e deve ser evitada em casos de ceratite em atividade causada pelo vírus da herpes simples e em pacientes com histórico de ceratite herpética recorrente especificamente associada com análogos da prostaglandina.

O maleato de timolol

As mesmas reações adversas observadas com a administração sistêmica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer com a administração tópica. Pacientes com histórico de distúrbios cardíacos graves devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de insuficiência cardíaca. As seguintes reações cardíacas e respiratórias podem ocorrer após aplicação tópica de maleato de timolol:

- agravamento da angina de Prinzmetal
- agravamento de distúrbios circulatórios periférico e central
- hipotensão
- insuficiência cardíaca resultando em morte
- reações respiratórias graves, incluindo broncoespasmo fatal em pacientes com asma
- bradicardia

Devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução, beta-bloqueadores deveriam apenas ser administrados com cautela a pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Pacientes com distúrbios ou doenças circulatórias periféricas graves (ex.: formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

O maleato de timolol deve ser utilizado com precaução em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve ou moderada e somente se o benefício potencial superar o risco potencial.

Uma retirada gradual dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes da cirurgia principal deve ser considerada. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos prejudicam a capacidade do coração de responder a estímulos reflexos mediados beta-adrenergicamente, que podem aumentar o risco da anestesia geral em procedimentos cirúrgicos. Foram relatadas hipotensão grave prolongada durante a anestesia e dificuldade de reiniciar e manter a pulsação. Durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser revertidos por doses adequadas de agonistas adrenérgicos.

Preparações oftalmológicas beta-bloqueadoras podem bloquear efeitos sistêmicos beta-agonistas, por exemplo de adrenalina. O anestesiologista deveria ser informado quando o paciente está recebendo timolol.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem aumentar os efeitos hipoglicêmicos de agentes usados para tratar o diabetes e podem mascarar sinais e sintomas de hipoglicemia. Eles devem ser usados com cautela em pacientes com hipoglicemia espontânea ou diabetes (especialmente naqueles com diabetes lábil) que estão recebendo insulina ou agentes hipoglicêmicos orais.



Tratamento com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar certos sinais e sintomas de hipertireoidismo. Retirada brusca do tratamento pode precipitar uma piora da condição.

Pacientes tratados com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos com histórico de atopia ou reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos quando em contato com os mesmos repetidamente. Esses pacientes podem não responder a doses usuais de adrenalina utilizadas para tratar reações anafiláticas.

Foi raramente relatado aumento de fraqueza muscular em alguns pacientes com miastenia grave ou sintomas de miastenia com maleato de timolol (ex.: diplopia, ptose, fraqueza generalizada).

Foi relatado descolamento de coróide após procedimentos de filtração com a administração de agentes hipotensivos oculares.

Beta-bloqueadores oftálmicos podem induzir secura nos olhos. Pacientes com doenças da córnea deveriam ser tratados com cautela.

Uso em Crianças e Adolescentes

A segurança e a eficácia de Xalacom® em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Fertilidade

Não foi observado qualquer efeito sobre a fertilidade de machos ou fêmeas em estudos animais. Estudos de reprodução e fertilidade de maleato de timolol em ratos não demonstraram efeitos adversos sobre a fertilidade de machos ou fêmeas em doses de até 21.000 vezes a exposição sistêmica após a dose oftálmica humana máxima recomendada (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos – Alterações na fertilidade”).

Uso durante a Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Xalacom® **deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício previsto justificar o risco potencial para o feto** (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos – A latanoprost e O maleato de timolol”).

Xalacom® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso durante a Lactação

A latanoprost e seus metabólitos podem passar para o leite materno. O maleato de timolol foi detectado no leite humano após administração oral e oftálmica do fármaco. Por causa do potencial para reações adversas graves em lactentes, uma decisão deve ser tomada em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com o fármaco, levando em consideração a importância do fármaco para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

A instilação de Xalacom® pode embaçar transitoriamente a visão. Até que isto seja resolvido, o paciente não deve dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos de interação medicamentosa não foram realizados com Xalacom®.

O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos dos beta-bloqueadores sistêmicos podem ser potencializados quando Xalacom® é administrado a pacientes que já estão recebendo um agente bloqueador beta-adrenérgico oral e o uso de dois ou mais agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendado.

Houve relatos de elevações paradoxais na PIO após administrações oftálmicas concomitantes de duas prostaglandinas análogas. Portanto, o uso de duas ou mais prostaglandinas, análogas ou derivadas não é recomendado.

Relatou-se ocasionalmente midríase quando se administrou timolol e adrenalina.

Há um potencial para efeitos aditivos que resultam em hipotensão sistêmica e/ou bradicardia marcada quando maleato de timolol é administrado concomitantemente a:

- bloqueadores do canal de cálcio
- fármacos depletos de catecolaminas ou agentes bloqueadores beta-adrenérgicos
- antiarrítmicos (incluindo amiodarona)



- glicosídeos digitálicos
- parassimpatomiméticos
- narcóticos
- inibidores da monoaminoxidase
- guanetidina

Efeitos betabloqueadores sistêmicos potencializados (ex.: diminuição frequência cardíaca, depressão) foram reportados durante tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (ex.: quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.

A ação hipertensiva devido à interrupção repentina do tratamento com clonidina pode ser potencializada quando se está usando um beta-bloqueador.

Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem aumentar o efeito hipoglicemiante de agentes antidiabéticos (vide item 5. Advertências e Precauções – O maleito de timolol).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xalacom® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação. Após a abertura do frasco, o produto pode ser conservado em temperatura ambiente (até 25°C) por até 10 semanas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada 1 mL da solução oftálmica de Xalacom® corresponde a aproximadamente 35 gotas.

Dose recomendada para adultos (incluindo idosos)

A dose recomendada é uma gota de Xalacom® no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia.

Não se deve exceder a dose de uma gota de Xalacom® no olho afetado por dia uma vez que foi demonstrado que administrações mais frequentes de latanoprost diminuem os efeitos da redução da pressão intraocular.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve continuar com a próxima dose programada.

Se mais de um medicamento oftálmico tópico é utilizado, eles devem ser administrados com um intervalo de pelo menos 5 minutos.

As lentes de contato devem ser removidas antes da instilação da solução oftálmica e podem ser recolocados após 15 minutos (vide item 5. Advertências e Precauções – Geral).

Ao utilizar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras por 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isto pode ocasionar em uma redução de efeitos adversos sistêmicos e um aumento na atividade local.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Dose Atrasada ou Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Xalacom® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Xalacom®

Estudos clínicos:



Eventos adversos observados em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com Xalacom® em 3 estudos clínicos, fase 3, controlados (6 meses, 6 meses e 12 meses, respectivamente) foram:

Ocular:

Olhos: visão anormal, blefarite, catarata, distúrbios da conjuntiva, conjuntivite, distúrbios da córnea, defeitos na refração, hiperemia do olho, irritação do olho, dor no olho, aumento da pigmentação da íris, ceratite, fotofobia e defeito no campo visual.

Sistêmico:

Infecções e infestações: infecção, sinusite e infecção do trato respiratório superior.

Metabolismo e nutrição: diabetes mellitus e hipercolesterolemia.

Psiquiátrico: depressão.

Sistema nervoso: dor de cabeça.

Vascular: hipertensão.

Pele e tecido subcutâneo: hipertricose, rash e distúrbios da pele.

Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: artrite.

Outros eventos adversos significativos que foram relatados com os componentes isolados de Xalacom® estão listados a seguir (se não estiverem previamente listados sob Xalacom®):

A latanoprost

Estudos clínicos:

Os seguintes eventos foram considerados relacionados ao fármaco:

Olhos: irritação ocular (sensação de queimação, areia, prurido, picada e corpo estranho), erosões epiteliais pontuais transitórias e edema de pálpebra.

Pele e tecido subcutâneo: rash cutâneo.

Experiência pós-comercialização:

Os seguintes eventos adicionais foram relatados:

Sistema nervoso: tontura.

Olhos: edema e erosões da córnea; alterações nos cílios e lanugem da pálpebra (aumento do comprimento, espessura, pigmentação e quantidade); irite/uveíte; edema macular, incluindo edema macular cistoide; cílios irregulares que podem causar irritação ocular; visão embaçada, fotofobia, alterações periorbitais e na pálpebra que resultam em aprofundamento do sulco da pálpebra (vide item 5. Advertências e Precauções – A latanoprost).

Sistema respiratório: asma, agravamento da asma, ataque agudo da asma e dispneia.

Pele e tecido subcutâneo: escurecimento da pele da pálpebra e reação cutânea local na pálpebra.

Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: dor muscular/articulação.

Geral: dor torácica não-específica.

Infecções e infestações: ceratites herpéticas (frequência desconhecida).

O maleato de timolol (administração oftálmica):

Sistema imunológico: sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, prurido e rash generalizado e localizado.

Metabolismo e nutrição: anorexia, sintomas mascarados de hipoglicemia em pacientes diabéticos (vide item 5. Advertências e Precauções – O maleato de timolol).

Psiquiátrico: alterações de comportamento e distúrbios psíquicos incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo e perda de memória; diminuição da libido; insônia; depressão e pesadelos.

Sistema nervoso: isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, tontura, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave (vide item 5. Advertências e Precauções – O maleato de timolol), parestesia, sonolência, dor de cabeça e síncope.

Olhos: edema macular cistoide; diminuição da sensibilidade da córnea; sinais e sintomas de irritação ocular (ex: sensação de queimação, picada, prurido, lacrimejamento, vermelhidão), blefarite, ceratite, visão embaçada, olhos secos, erosão da córnea, descolamento coroidal após cirurgia de filtração (vide item 5. Advertências e Precauções – O maleato de timolol), ptose e distúrbios visuais incluindo alterações refrativas e diplopia.

Ouvido e labirinto: tínido.



Cardíaco: arritmia, bradicardia, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, palpitação e piora da *angina pectoris* (vide item 5. Advertências e Precauções – O maleato de timolol).

Vascular: claudicação, mãos e pés frios, hipotensão e fenômeno de Raynaud.

Respiratório: broncospasmo (predominantemente em pacientes com doença broncospasmódica pré-existente) (vide item 5. Advertências e Precauções – O maleato de timolol), tosse, dispneia, congestão nasal, edema pulmonar e insuficiência respiratória.

Gastrointestinal: diarreia, boca seca, disgeusia, dispneia, náusea, vômito, dor abdominal e fibrose retroperitoneal.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia, pseudopenfigoide, *rash* cutâneo e *rash* psoriasiforme ou exacerbação da psoríase.

Músculo-esquelético e tecido conjuntivo: lúpus eritematoso sistêmico e mialgia.

Sistema reprodutivo: diminuição da libido, impotência, disfunção sexual e doença de Peyronie.

Geral: astenia/fadiga, dor torácica e edema.

Casos de calcificação da córnea foram registrados muito raramente em associação com o uso de colírios contendo fosfato em alguns pacientes com córneas significativamente danificadas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Se superdosagem com Xalacom® ocorrer, o tratamento deve ser sintomático.

Informações a respeito de superdosagem com os componentes individuais são proporcionadas a seguir:

A latanoprost

Além da irritação ocular e hiperemia conjuntival, não são conhecidos outros efeitos adversos oculares no caso de superdosagem com a latanoprost.

Se a latanoprost for acidentalmente ingerida, as seguintes informações podem ser úteis: um frasco de 2,5 mL contém 125 mcg de latanoprost. Mais de 90% é metabolizada durante a primeira passagem pelo fígado. A infusão intravenosa de 3 mcg/kg em voluntários saudáveis não induziu sintomas, mas uma dose de 5,5-10 mcg/kg causou náusea, dor abdominal, tontura, fadiga, ondas de calor e sudorese. Contudo, em pacientes com asma brônquica moderada, a latanoprost não induziu broncoconstrição quando aplicada topicamente, por via oftálmica, em uma dose equivalente a sete vezes a dose clínica (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos – A latanoprost – Efeitos Sistêmicos/Oculares).

O maleato de timolol

Houve relatos de superdosagem inadvertida com maleato de timolol solução oftálmica resultando em efeitos sistêmicos similares daqueles observados com os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tais como tontura, dor de cabeça, deficiência respiratória, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca (vide item 9. Reações Adversas – O maleato de timolol).

Um estudo de hemodiálise *in vitro* mostrou que o timolol foi rapidamente dialisado do plasma humano ou sangue total.

Um estudo com pacientes com insuficiência renal demonstrou que timolol não foi rapidamente dialisado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0149

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

XACSOF_05





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28-08-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	28-08-2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTOO QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?DIZERES LEGAIS	VP / VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML