

**Xalacom<sup>®</sup>**  
**(latanoprostá e maleato de timolol)**

**Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.**

**Solução oftálmica - 50 mcg de latanoprostá /mL + 5 mg de maleato de timolol/mL**

**XALACOM®**  
**latanoprostá e maleato de timolol**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome comercial:** Xalacom®

**Nome genérico:** latanoprostá e maleato de timolol

**APRESENTAÇÃO**

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

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO OFTÁLMICO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução oftálmica de Xalacom® contém 50 mcg de latanoprostá 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<sup>a</sup>, hidróxido de sódio<sup>a</sup> e água para injetáveis.

a = para ajuste do pH.

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

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Xalacom® (latanoprost, maleato de timolol) 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 betabloqueadores 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.<sup>(1,2)</sup>

#### Referências

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 elevada (PIO) 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.

##### latanoprost

A latanoprost é uma análoga da prostaglandina F<sub>2α</sub>, 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 em curto prazo.

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

##### 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 estimulante 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 – 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 seis 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 duas a quatro 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 seis 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

#### latanoprostá e maleato de timolol

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a latanoprostá e o timolol, embora houvesse uma tendência para o aumento em aproximadamente duas 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.

#### 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 e no plasma somente durante a primeira hora após administração local.

**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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

**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 administração tópica 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.

**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 microgramas/olho/dia em coelhos ou macacos (a dose clínica é de aproximadamente 1,5 microgramas/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 microgramas/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 $\alpha$ , 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 microgramas/kg/dia) de latanoprostá. Contudo, a latanoprostá induziu efeitos letais em embriões de coelhos em doses iguais ou superiores a 5 microgramas/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.

**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 congestiva (ICC), choque cardiogênico;
- pacientes com hipersensibilidade conhecida a latanoprost, maleato de timolol ou a qualquer componente do produto.

## 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).

### latanoprost

#### Alterações da pigmentação da íris

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 latanoprost 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 potencial para a heterocromia existe para os pacientes que recebem tratamento unilateral.

#### Alterações da pálpebra e cílios

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

A latanoprost 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.

#### Edema macular

Durante o tratamento com latanoprost 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 latanoprost deve ser utilizada com cautela nesses pacientes.

#### Glaucoma

Não há experiência documentada com latanoprost-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.

### **Ceratite herpética**

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.

### **maleato de timolol**

#### **Reações cardiovasculares e respiratórias**

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

### **Hipoglicemia**

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.

### **Hipertireoidismo**

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

### **Reações de hipersensibilidade**

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.



**Miastenia grave**

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

**Descolamento de coróide e doença da córnea**

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

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

**Fertilidade, gravidez e lactação****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 item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clinicos – Alterações na fertilidade).

**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-Clinicos – latanoprostá e 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 ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação**

A latanoprostá 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 betabloqueadores 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 maleato de timolol e epinefrina.

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 betabloqueador.

Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem aumentar o efeito hipoglicemiante de agentes usados para tratar o diabetes (vide item 5. Advertências e Precauções – maleato 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 33 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 latanoprostina 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 recolocadas 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 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

### latanoprostá / maleato de timolol

As seguintes reações adversas foram observadas em ensaios clínicos com latanoprostá / maleato de timolol:

**Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência de SOC (Sistema de Classe de Órgãos) e CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) para latanoprostá / maleato de timolol listados em ordem decrescente por gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC.**

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Dor de cabeça		
<b>Distúrbios oculares</b>	Distúrbios da córnea, ceratite, conjuntivite, blefarite, dor no olho, irritação do olho, hiperemia do olho, hiperpigmentação da íris	Distúrbios da conjuntiva, hipertricose (alteração dos cílios e lanugem da pálpebra, aumento do comprimento, espessura, pigmentação e número de cílios), fotofobia	Visão anormal, erros de refração
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hipertensão		
<b>Distúrbios do tecido subcutâneo e pele</b>		Rash, distúrbios da pele	

Seguem as reações adversas que têm sido observadas em ensaios clínicos com latanoprostá e maleato de timolol; a causalidade com o medicamento não foi estabelecida.

**Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência de SOC e CIOMS para latanoprostá / timolol listados em ordem decrescente por gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC.**

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100
<b>Infecções e infestações</b>		Infecção do trato respiratório superior	Infecção, Sinusite
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>			Diabetes mellitus, hipercolesterolemia
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>			Depressão
<b>Distúrbios oculares</b>	Catarata	Defeito no campo visual	

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			Artrite

#### latanoprostá

Reações adversas adicionais foram observadas em estudos clínicos e pós-comercialização com a latanoprostá como componente isolado.

Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência de SOC e CIOMS para latanoprostá em monoterapia listados em ordem decrescente por gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10,000 a <1/1.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
<b>Infecções e infestações</b>				Ceratite herpética *
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		Tontura*		
<b>Distúrbios oculares</b>	Irritação ocular (sensação de queimação, areia, coceira, pontada e corpo estranho), alteração dos cílios e lanugem da pálpebra (aumento do comprimento, espessura, pigmentação e número de cílios)*	Edema macular, incluindo edema macular cistoide*, uveíte* fotofobia*, edema de pálpebra	Edema de córnea *, irite *	Erosão da córnea*, ceratite punctata*, reação pseudo penfigóide da conjuntiva *, triquíase *, visão turva *, reação cutânea localizada nas pálpebras*, cisto na íris*, alterações periorbitais e de pálpebra resultando em aprofundamento do sulco da pálpebra*, escurecimento da pele palpebral das pálpebras*
<b>Distúrbios cardíacos</b>		Angina*, Palpitações*		Angina instável*
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>		Asma*, Dispneia*		Ataques agudos de asma*, Agravamento da asma*
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		Náusea*	Vômito*	
<b>Distúrbios do tecido subcutâneo e pele</b>		Rash	Prurido *	
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		Mialgia*, Artralgia*		
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>		Dor no peito*		

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
*Reação Adversa ao Medicamento identificada pós-comercialização				

#### maleato de timolol (administração ocular)

Reações adversas adicionais foram observadas com o maleato de timolol como componente isolado, quando utilizado por administração ocular.

#### Reação Adversa ao Medicamento: maleato de timolol (administração ocular)

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas aos Medicamentos
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	Sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, prurido e rash generalizado e localizado.
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	Sintomas mascarados de hipoglicemia em pacientes diabéticos, anorexia.
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	Alterações de comportamento e distúrbios psíquicos incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo e perda de memória; insônia; depressão e pesadelos
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, tontura, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave, parestesia, sonolência, dor de cabeça e síncope.
<b>Distúrbios oculares</b>	Edema macular cistoide, descolamento de coroide após cirurgia de filtração, erosão da córnea, ceratite, diplopia, diminuição da sensibilidade da córnea, sinais e sintomas de irritação ocular (por exemplo, queimação, pontadas, coceira, lacrimejamento, vermelhidão), olhos secos, ptose, blefarite, distúrbios visuais, incluindo alterações de refração, visão turva.
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>	Tinido.
<b>Distúrbios cardíacos</b>	Parada cardíaca, insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco, bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento de angina de peito, arritmia, bradicardia, palpitação.
<b>Distúrbios vasculares</b>	Claudicação, mãos e pés frios, hipotensão e fenômeno de Raynaud.
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal</b>	Insuficiência respiratória, edema pulmonar, broncospasmo (predominantemente em pacientes com doença broncospasmódica pré-existente), tosse, dispneia, congestão nasal.
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	Fibrose retroperitoneal, dor abdominal, vômitos, diarreia, boca seca, disgeusia, dispepsia, náusea.
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	Rash, rash psoriforme, pseudopenfigoide, exacerbação da psoríase, alopecia.
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Mialgia, lúpus eritematoso sistêmico.
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama</b>	Disfunção sexual, diminuição da libido, impotência, doença de Peyronie.
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	Dor no peito, edema, astenia, fadiga.

#### Reações adversas relatadas com o uso de colírios que contêm tampões fosfato

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

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

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

### **latanoprost**

Além da irritação ocular e hiperemia conjuntival, não são conhecidos outros efeitos adversos oculares no caso de superdose 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 – latanoprost – Efeitos Sistêmicos/Oculares).

### **maleato de timolol**

Houve relatos de superdose 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 – Ao maleato de timolol (administração oftálmica)).

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 - 1.1535.0002

Farmacêutica Responsável: Laura Trindade Amorim - CRF-SP nº 83.163

**Registrado e Importado por:**

Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Rua Alexandre Dumas nº1860 Sala Upjohn Térreo

CEP 04.717-904 –São Paulo – SP

CNPJ: 36.674.526/0001-02

**Fabricado e Embalado por:**

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Upjohn, uma empresa do grupo Viatris.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

XACSOE\_15



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2022		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2022		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
06/01/2022	0077503228	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/21	2161789219	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	13/Set/21	<ul style="list-style-type: none"> <li>DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
20/11/2020	4097514202	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2020	4097514202	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
16/12/2019	3476941192	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0781623195	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	16/09/2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
17/10/2017	2119962171	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	17-fev-2017	0282463176	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de	10/07/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML



		Texto de Bula – RDC 60/12			Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)				
09/01/2017	0041286174	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	0297672152	MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO	02/01/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
28/09/2016	2334121161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2016	2334121161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
01/06/16	1853104161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/16	1853104161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PARA QUE QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</li> <li>• COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?</li> <li>• QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</li> <li>• INDICAÇÕES</li> <li>• CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML

							<ul style="list-style-type: none"> <li>• CONTRAINDICAÇÕES</li> <li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA</li> <li>• POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>• REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>• SUPERDOSE</li> </ul>		
		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/16	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	02/05/16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML
28/08/14	0716946/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/14	0716946/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</li> <li>• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</li> <li>• DIZERES LEGAIS</li> </ul>	VP/VPS	50 MCG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 2,5 ML