



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

797

BUENOS AIRES, 24 FEB 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015443-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XALACOM / LATANOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS, LATANOPROST 50,0 µg/ml - MALEATO DE TIMOLOL (equivalente a Timolol 5,0 mg) 6,83 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 49.843.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

MA



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

**1797**

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada XALACOM / LATANOPROST - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS, LATANOPROST 50,0 µg/ml - MALEATO DE TIMOLOL (equivalente a Timolol 5,0 mg) 6,83 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 49.843 y Disposición Nº 4595/01, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 46 a 78.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4595/01 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 56, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

*M*



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **1797**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.843 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

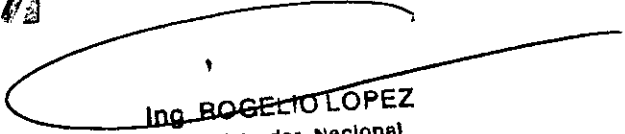
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015443-14-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs M

**1797**

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **17971** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.843 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XALACOM / LATANOPROST - TIMOLOL,  
Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTÁLMICAS, LATANOPROST 50,0 µg/ml - MALEATO DE TIMOLOL (equivalente a Timolol 5,0 mg) 6,83 mg/ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4595/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002925-01-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5742/12.	Prospectos de fs. 46 a 78, corresponde desglosar de fs. 46 a 56.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 49.843

MA



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **24 FEB 2015**, del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-015443-14-4

DISPOSICIÓN Nº

Jfs MA

**1797**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**XALACOM**  
**LATANOPROST**  
**TIMOLOL**  
GOTAS OFTÁLMICAS, SOLUCIÓN

**24 FEB 2015**

Venta bajo receta

Industria Belga

**COMPOSICIÓN**

Cada mL de XALACOM contiene:

LATANOPROST	50,0 µg
MALEATO DE TIMOLOL (equivalente a TIMOLOL 5,0 mg)	6,83 mg
Cloruro de sodio	4,10 mg
Cloruro de Benzalconio	200,0 µg
Dihidrógenofosfato sódico, monohidrato	6,39 mg
Fosfato disódico anhidro	2,89 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,0 mL

Cada gota de XALACOM contiene aproximadamente 1,5 µg de Latanoprost y 150,0 µg de Timolol.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente hipotensor ocular. Antiglaucomatoso.

Código A.T.C.: S01E D51

**INDICACIONES**

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.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

*Mecanismo de acción:*


XALACOM contiene dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Ambos componentes reducen la alta presión intraocular (PIO) por medio de diferentes mecanismos de acción y el efecto combinado permite lograr una reducción de la PIO superior a la que se logra con los compuestos en forma individual.

*Latanoprost:*

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina F<sub>2α</sub>, es un agonista selectivo de los receptores del prostanoide FP que reduce la PIO aumentando el flujo de humor acuoso. El principal mecanismo de acción es el aumento del flujo uveoescleral. Además, se ha informado un cierto aumento de la facilidad de flujo (reducción de la resistencia al flujo trabecular) en seres humanos. Latanoprost no posee un efecto significativo sobre la producción de humor acuoso, la barrera hematoacuosa o la circulación sanguínea intraocular. El tratamiento crónico con latanoprost en monos que habían sido sometidos a extracción de la lente extracapsular no afectó los vasos sanguíneos de la retina según pudo demostrarse por medio de la angiografía por fluoresceína. Latanoprost no indujo la filtración de fluoresceína en el segmento posterior de ojos humanos pseudofáquicos durante el tratamiento a corto plazo.

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

MN

  
PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

1797

ORIGINAL



No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero es probable que se deba a la inhibición del índice aumentado de síntesis de AMP cíclico que provoca la estimulación beta-adrenérgica endógena. No se ha observado que timolol afecte de manera significativa la permeabilidad de la barrera hematoacuosa a las proteínas plasmáticas. En conejos, el tratamiento crónico con timolol no tuvo efecto alguno sobre el flujo de sangre ocular regional.

#### *Efectos farmacodinámicos*

##### *Efectos clínicos*

En los estudios de determinación de la dosis, XALACOM produjo disminuciones significativamente mayores de la PIO diurna media, al compararlo con latanoprost y timolol administrados una vez al día como monoterapia. En dos estudios clínicos bien controlados, doblemente enmascarados, de seis meses de duración, el efecto reductor de la PIO de XALACOM se ha comparado con la monoterapia con latanoprost y timolol, en pacientes con una PIO igual o superior a 25 mm Hg. 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 mm Hg, después de 6 meses de tratamiento con XALACOM, latanoprost y timolol, respectivamente (administrados dos veces al día). El efecto reductor de la PIO producido por XALACOM se mantuvo a lo largo de las prolongaciones a rótulo abierto 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 XALACOM se inicia dentro 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.

#### **Propiedades Farmacocinéticas**

##### *Latanoprost*

Latanoprost es una prodroga del éster isopropílico que, por sí, es inactiva pero que después de la hidrólisis al ácido de latanoprost por parte de las esterasas de la córnea, se torna biológicamente activa. La prodroga se absorbe bien a través de la córnea y toda la droga que ingresa al humor acuoso se hidroliza durante el paso a través de la córnea. Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso, aproximadamente 15-30 ng/mL, se logra al cabo de 2 horas de la administración tópica de latanoprost. Después de la administración tópica en monos, latanoprost se distribuye principalmente en el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados.

El ácido de latanoprost tiene un clearance plasmático de 0,40 L/h/kg y un pequeño volumen de distribución de 0,16 L/kg, lo que da como resultado una rápida vida media plasmática de 17 minutos. Después de la administración ocular en forma tópica, la biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost es del 45%. El ácido de latanoprost se une a las proteínas plasmáticas en un 87%.

El ácido de latanoprost prácticamente no se metaboliza en el ojo. La principal vía de metabolismo se produce a nivel hepático. Los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, tienen una mínima o nula actividad biológica en animales y se excretan principalmente en la orina.

##### *Maleato de Timolol*

MN

  
PEIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

7797

ORIGINAL



La concentración máxima maleato de timolol en el humor acuoso se alcanza 1 hora después de la administración tópica de las gotas oftálmicas. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente y la concentración plasmática máxima de 1 ng/mL se alcanza dentro de los 10-20 minutos posteriores a la administración tópica de una gota oftálmica en cada ojo una vez al día (300 µg/día). La vida media plasmática del maleato de timolol es de 6 horas. El maleato de Timolol se metaboliza principalmente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con parte del maleato de timolol sin modificar.

#### *Latanoprost - Maleato de Timolol*

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y maleato de timolol aunque hubo un aumento de aproximadamente 2 veces en la concentración del ácido de latanoprost en el humor acuoso entre 1-4 horas después de la administración de XALACOM comparada con la monoterapia.

#### **Datos de seguridad preclínica**

Se ha establecido con claridad el perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales. No se observaron efectos oculares o sistémicos adversos en conejos tratados en forma tópica con la combinación del producto o con soluciones oftálmicas de latanoprost y timolol administradas concomitantemente. 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 la curación de las heridas de la córnea en los ojos de conejos, mientras que timolol 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 hallado 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.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

##### **Posología recomendada en pacientes adultos (incluso pacientes geriátricos)**

El tratamiento recomendado consiste en aplicar una gota oftálmica en el ojo afectado una vez al día. La dosis de XALACOM no deberá de exceder de una vez al día ya que se ha mostrado que la administración más frecuente de latanoprost reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

En caso de olvidar aplicarse una dosis el tratamiento deberá continuar con la siguiente dosis prevista en el régimen.

##### **Administración**

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

En caso de que el paciente se estuviera tratando con más de una droga oftálmica tópica, las drogas deberán aplicarse con un intervalo mínimo de 5 minutos entre cada una.

Cuando se utiliza oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se ve reducida la absorción sistémica, lo que puede reducir los efectos adversos sistémicos y aumentar la actividad local.

##### **Uso en niños y en adolescentes**

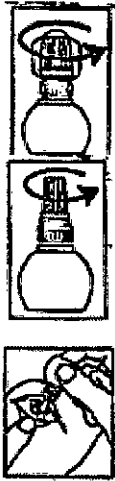
No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños y en adolescentes.

MN



**Pfizer S.R.L.**  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL



**INSTRUCCIONES DE USO**

1. Quite la cubierta de seguridad de polietileno que protege la tapa antes de su uso.
2. Desenrosque la tapa interior del frasco
3. Usando el dedo índice, tire suavemente del párpado inferior del ojo afectado.
4. Coloque la punta del frasco gotero cerca del ojo y oprima suavemente de tal manera que una gota caiga dentro del ojo.
5. Coloque nuevamente la tapa interior del frasco.

**CONTRAINDICACIONES**

XALACOM está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluidos asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a latanoprost, maleato de timolol, o cualquier otro componente del producto.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*****Efectos sistémicos:***

Al igual que ocurre con otros medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, XALACOM puede absorberse sistémicamente. Debido a la presencia del componente beta-adrenérgico, timolol, se pueden producir reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares del mismo tipo que las que se observan con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es inferior que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

***Trastornos cardíacos:***

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y tratamiento hipotensor con betabloqueantes deben ser cuidadosamente evaluados y considerarse el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares a fin de detectar signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, únicamente deben administrarse betabloqueantes con precaución a pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado.

Luego de la administración de timolol se han informado reacciones cardíacas, y de manera infrecuente, muerte asociada a insuficiencias cardíacas.

MA

**Pfizer S.R.L.**  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

1797

ORIGINAL

**Trastornos vasculares:**

Se debe tratar con precaución a los pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud).

**Trastornos respiratorios:**

Se han comunicado reacciones respiratorias, incluido el fallecimiento debido a broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. XALACOM se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada y únicamente si el beneficio potencial supera el posible riesgo.

**Hipoglucemia/diabetes:**

Los medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con cautela en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o a los pacientes que padecen de diabetes lábil porque los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda. Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

**Enfermedades corneales:**

Los betabloqueantes oftálmicos pueden provocar sequedad ocular. Se debe tratar con precaución a aquellos pacientes con enfermedad corneal.

**Otros agentes betabloqueantes:**

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes ya tratados con un agente betabloqueante sistémico. Se debe vigilar la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes tópicos (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS).

**Reacciones anafilácticas:**

Mientras estén en tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica grave pueden presentar reacciones más fuertes por la exposición repetida a tales alérgenos o puede que no respondan a la dosis habitual de adrenalina que se utiliza para tratar las reacciones anafilácticas.

**Desprendimiento coroidal:**

Se ha informado desprendimiento coroidal con la administración de tratamiento supresor acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

**Anestesia quirúrgica**

Los betabloqueantes oftalmológicos pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, como por ejemplo de la adrenalina. Se debe informar al anestesista de si se está administrando timolol al paciente

**Tratamiento concomitante:**

Timolol puede interactuar con otros medicamentos, (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS). No se recomienda la utilización de dos betabloqueantes locales ni de dos prostaglandinas locales.

**Efectos oculares:**

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De manera similar a la experiencia obtenida con el colirio de latanoprost, se observó un incremento de la pigmentación del iris en un 16-20 % del total de pacientes tratados con XALACOM durante un periodo de un año (basado en fotografías). Este cambio en el color de los ojos se ha

M



PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

# ORIGINAL

1797



observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, amarillo-marrón, azul-marrón o 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 estudios realizados con latanoprost durante 2 años de tratamiento.

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

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

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

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

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

No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o glaucoma 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 consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar XALACOM con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

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.

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. XALACOM debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

#### *Utilización de lentes de contacto:*

XALACOM contiene cloruro de benzalconio, conservante que se emplea frecuentemente en los productos oftálmicos. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica y puede provocar irritación ocular y decoloración de las lentes de contacto blandas. Se requiere hacer un estrecho seguimiento de aquellos pacientes con ojo seco o con trastornos en los que la cornea esté afectada, que utilicen XALACOM con frecuencia o durante un período prolongado. Las lentes de contacto pueden absorber cloruro de benzalconio, por lo que se deben retirar antes de aplicar XALACOM, pero pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### *Pacientes pediátricos:*

No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de XALACOM en pacientes pediátricos.

#### *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*

No se han realizado estudios específicos de interacción entre XALACOM y otras drogas.

MM

  
PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

19797



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

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

Ocasionalmente se han informado casos de midriasis cuando se administró timolol en conjunto con epinefrina.

Existe posibilidad de que se produzcan efectos aditivos resultando en hipotensión, y/o bradicardia marcada cuando maleato de timolol se administra concomitantemente con:

- bloqueantes de los canales de calcio,
- medicamentos reductores de catecolaminas o agentes bloqueadores beta adrenérgicos
- antiarrítmicos (incluida la amiodarona)
- glucósidos digitálicos
- guanetidina

Se ha notificado mayor betabloqueo sistémico (por ejemplo, menor frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de la CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes utilizados para tratar la diabetes. (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

#### 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 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Datos de Seguridad Preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

##### *Timolol*

No existen datos suficientes sobre la utilización de timolol en mujeres embarazadas. No debe utilizarse timolol durante el embarazo salvo que resulte claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos relativos a malformaciones pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por la vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Si se administra XALACOM hasta el parto, deberá vigilarse cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, XALACOM no debe utilizarse durante el embarazo (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Datos de Seguridad Preclínica).

##### Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, en dosis terapéuticas de timolol en colirio, no resulta probable que aparezca una cantidad suficiente en la leche materna para producir

MA

  
PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

1797

# ORIGINAL



síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

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

#### Fertilidad

No se ha hallado que latanoprost o timolol tengan algún efecto sobre la fertilidad en machos ni en hembras en estudios animales.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Como sucede con otras preparaciones oftálmicas, la instilación de gotas oculares puede provocar visión borrosa transitoria. Hasta que se haya resuelto, los pacientes no deberán conducir o utilizar máquinas.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Latanoprost-Maleato de Timolol:

##### Estudios Clínicos:

Los eventos adversos observados en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con latanoprost-maleato de timolol en tres estudios clínicos controlados, fase III (6 meses, 6 meses y 12 meses, respectivamente), fueron:

##### Ocular:

Desórdenes del Ojo: visión anormal, blefaritis, cataratas, desorden conjuntival, conjuntivitis, desorden de la córnea, errores de refracción, hiperemia del ojo, irritación del ojo, dolor del ojo, aumento de la pigmentación del iris, queratitis, fotofobia, y defecto del campo visual.

##### Sistémico:

Infecciones e Infestaciones: infección, sinusitis, e infección del tracto respiratorio superior.

Desórdenes del Metabolismo y Nutrición: diabetes mellitus, hipercolesterolemia.

Desórdenes Psiquiátricos: depresión.

Desórdenes del Sistema Nervioso: cefalea.

Desórdenes Vasculares: hipertensión.

Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: hipertrichosis, erupción y desórdenes de la piel.

Desórdenes del Tejido Musculoesquelético y Conectivo: artritis.

Otros eventos adversos significativos que se han reportado con los componentes individuales de latanoprost-maleato de timolol se enlistan abajo (si no se enlistaron previamente bajo latanoprost-maleato de timolol):

#### Latanoprost

##### Estudios Clínicos:

Los siguientes eventos fueron considerados relacionados con el fármaco:

MA

  
PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

7797

ORIGINAL



Desórdenes del Ojo: irritación del ojo (ardor, sensación de arena en el ojo, comezón, escozor, y sensación de presencia de un cuerpo extraño), erosiones epiteliales punteadas transitorias y edema del párpado.

Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: erupción de la piel.

**Vigilancia Post-Comercialización:**

Se han reportado los siguientes eventos adicionales:

Desórdenes del Sistema Nervioso: mareos.

Desórdenes del Ojo: edema corneal y erosiones corneales; cambios en el vello y pestañas (aumento de longitud, espesor, pigmentación y número); iritis/uveítis; edema macular, incluyendo edema macular cistoide; pestañas mal dirigidas que algunas veces resulta en irritación del ojo; visión borrosa, fotofobia, cambios periorbitales y del párpado que resultan en un aumento de la profundidad del surco del párpado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales: asma, agravación del asma, ataques agudos de asma, y disnea.

Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados y reacción localizada de la piel en los párpados.

Desórdenes de Tejido Músculo esquelético y Conectivo: dolor de músculos/articulaciones.

Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración: dolor de pecho no específico.

Infecciones e infestaciones: Frecuencia no conocida: queratitis herpética

**Maleato de Timolol (Administración Ocular)**

Desórdenes del Sistema Inmune: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, urticaria, prurito y erupción localizada y generalizada.

Desórdenes del Metabolismo y Nutrición: anorexia, síntomas enmascarados de hipoglucemia en pacientes diabéticos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Desórdenes Psiquiátricos: cambios en el comportamiento y molestias psíquicas incluyendo confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, y pérdida de la memoria; libido disminuida; insomnio; depresión y pesadillas.

Desórdenes del Sistema Nervioso: isquemia cerebral, accidente vascular cerebral, mareos, aumento en signos y síntomas de miastenia gravis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO), parestesia, somnolencia, dolor de cabeza y síncope.

Desórdenes del Ojo: edema macular cistoide; sensibilidad de la cornea disminuida; signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, picazón, lagrimeo, enrojecimiento), blefaritis, queratitis, visión borrosa, ojos secos, erosión corneal, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO); ptosis y molestias visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía.

M0

PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

1797



Desórdenes del Oído y Laberinto: tinitus.

Desórdenes Cardíacos: arritmia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, falla cardíaca, bloqueo cardíaco, palpitación y empeoramiento de angina de pecho (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Desórdenes Vasculares: claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, y fenómeno de Raynaud.

Desórdenes Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO), tos, disnea, congestión nasal, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria.

Desórdenes Gastrointestinales: diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y fibrosis retroperitoneal.

Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo: alopecia, erupción pseudopenfigoide, erupción cutánea y psoriasisiforme y exacerbación de psoriasis.

Desórdenes del Tejido Musculoesquelético y Conectivo: lupus eritematoso sistémico y mialgia.

Desórdenes del Sistema Reproductivo y de Mamas: disminución de la libido, impotencia, disfunción sexual y enfermedad de Peyronie.

Desórdenes Generales y Condiciones del sitio de Administración: astenia / fatiga, dolor en el pecho, y edema.

Se han reportado, muy raramente, casos de calcificación de la córnea en asociación con el uso de gotas para los ojos que contienen fosfato, en algunos pacientes con córneas dañadas significativamente.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se dispone de datos en seres humanos con respecto a una sobredosis con XALACOM.

Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco. 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 infusión intravenosa de 3 µg/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 - 10 µg/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 infusión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

W

  
PEIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura controlada entre 2°C - 8°C.

Una vez abierto, el envase puede conservarse a temperatura ambiente inferior a 25°C y se lo deberá utilizar dentro del término de 10 semanas.

Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**PRESENTACIÓN**

Frasco gotero conteniendo 2,5 ml de solución oftálmica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.843

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:

LPD: Sep/2013

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

M

PFIZER S.R.L.  
VERÓNICA P. SIMUNIC  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL