República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-9039-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004653-18-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004653-18-9 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 – MALEATO DE TIMOLOL Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTALMICAS, LATANOPROST 50 mcg/ml – TIMOLOL MALEATO 6,83 mg/ml (equivalente a TIMOLOL 5 mg); aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada XALACOM / LATANOPROST – MALEATO DE TIMOLOL Forma farmacéutica y concentración: GOTAS OFTALMICAS, LATANOPROST 50 mcg/ml – TIMOLOL MALEATO 6,83 mg/ml (equivalente a TIMOLOL 5 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.843, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004653-18-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.04 15:02:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.04 15:02:36 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

XALACOM
LATANOPROST
TIMOLOL
GOTAS OFTÁLMICAS, SOLUCIÓN

Venta bajo receta

Industria Belga

COMPOSICIÓN

Cada mL de XALACOM contiene:

LATANOPROST	50,0 µg
MALEATO DE TIMOLOL	6,83 mg
(equivalente a TIMOLOL 5,0 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_{2alfa}, 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

IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT
PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRADA

o actividad estabilizadora de la membrana. Timolol reduce la PIO reduciendo la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar.
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 estearasas 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.

IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT
PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Maleato de Timolol
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.

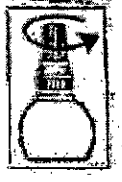
LLD_Arg_UKSpc_05Feb2018_v1

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.

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 cardiacos:
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

IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT
PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

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 cardiacas, y de manera infrecuente, muerte asociada a insuficiencias cardíacas.

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 interaccionar con otros medicamentos, (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS).

LLD_Arg_UKSpc_05Feb2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Otros análogos de prostaglandina:
No se recomienda el uso concomitante de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas, o derivados de prostaglandinas (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS).

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

Cambios en párpados y pestañas
Se ha reportado oscurecimiento de la piel del párpado asociado al uso de latanoprost, que puede ser reversible.
El Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado; estos cambios incluyen aumento de la longitud, el grosor, la pigmentación y el número de pestañas o pelos, y el crecimiento mal dirigido de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al suspender el tratamiento.

Glaucoma
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.

Queratitis herpética
Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debe evitarse su utilización en casos de queratitis activa por herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

LLD_Arg_UKSpc_05Feb2018_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Edema macular
Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo casos de edema macular cistoide. Estos casos corresponden principalmente a pacientes afáquicos, a pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar un edema de mácula. XALACOM debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Conservante
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 periodo prolongado.

Lentes de contacto
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.
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
LLD_Arg_UKSpc_05Feb2018_v1

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 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
Para latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas se relacionan con el sistema ocular. En los datos de la fase de extensión de los ensayos pivotales de Xalacom, del 16% al 20% de los pacientes desarrollaron una mayor pigmentación del iris, que puede ser permanente. En un estudio de seguridad abierto de latanoprost de 5 años de duración, el 33% de los pacientes desarrollaron pigmentación del iris (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). Otras reacciones adversas oculares son generalmente transitorias y ocurren con la administración de la dosis. Para el timolol, las reacciones adversas más graves son de naturaleza sistémica, como bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmo y reacciones alérgicas.

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 72 MESA DE ENTRADA

Al igual que otras drogas oftálmicas tópicas, el timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos indeseables similares a los observados con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es menor que para la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, observadas en ensayos clínicos con Xalacom, se enumeran a continuación.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10), comunes (≥1/100, a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, a <1/100), raras (≥1/10,000, a <1/1000) y muy raras (<1/10,000), desconocido (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en pruebas con Xalacom

Clasificación por Órganos y sistemas	**Muy frecuentes ≥1/10**	**Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10**	**Poco frecuentes ≥ 1/1,000 a < 1/100**
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea
Trastornos oculares	Hiperpigmentación del iris	Dolor del ojo, irritación del ojo (incluyendo ardor, sensación de arena en el ojo, comezón, escozor, y sensación de presencia de un cuerpo extraño)	Desorden de la córnea, conjuntivitis, blefaritis hiperemia del ojo, visión borrosa, aumento del lagrimeo
Trastornos de la piel y tejidos			Erupción, prurito

Se han reportado reacciones adversas específicas al uso de los componentes individuales de XALACOM, tanto en estudios clínicos, reportes espontáneos o en la literatura disponible.

Para Latanoprost son:

Reacciones Adversas Tabla 2: Latanoprost

Clasificación por Órganos y sistemas	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética
Desórdenes del Sistema Nervioso	Mareos

IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT
PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADA

Reacciones Adversas Tabla 2: Latanoprost

Clasificación por Órganos y sistemas	Reacciones adversas
Desórdenes del Ojo	Cambios en el vello y pestañas (aumento de longitud, espesor, pigmentación y número); queratitis punctata; edema periorbital; iritis; uveitis; edema macular, incluyendo edema macular cistoide; ojo seco; queratitis; edema corneal y erosiones corneales; triquiasis (pestañas mal dirigidas que algunas veces resulta en irritación del ojo); quiste en iris; fotofobia; cambios periorbitales y del párpado que resultan en un aumento de la profundidad del surco del párpado; edema del párpado; reacción localizada de la piel en los párpados; penfigoide de conjuntiva ocular*; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados; visión borrosa
Desórdenes cardiacos	Angina; angina inestable; palpitaciones
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Asma; agravación del asma; disnea; ataques agudos de asma
Desórdenes de Tejido Músculo esquelético y Conectivo	Dolor de músculos/articulaciones
Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Dolor de pecho no específico

* Posible potencial relación al conservante cloruro de benzalconio.

Para Timolol son:

Reacciones Adversas Tabla 3 : Timolol (administración ocular)

Clasificación por Órganos y sistemas	Reacciones adversas
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	Hipoglucemia, anorexia
Desórdenes Psiquiátricos	Cambios en el comportamiento y molestias psíquicas incluyendo confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo y pérdida de la memoria, insomnio; depresión, pesadillas
Desórdenes del Sistema Nervioso	Isquemia cerebral, accidente vascular cerebral, mareos, aumento en signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, dolor de cabeza, sincope, somnolencia

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT

Reacciones Adversas Tabla 3 : Timolol (administración ocular)

Clasificación por Órganos y sistemas	Reacciones adversas
Desórdenes del Ojo	Edema macular cistoide, desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO), erosión corneal, queratitis, molestias visuales incluyendo cambios refractivos y diplopia, sensibilidad de la córnea disminuida, signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, picazón, lagrimeo, enrojecimiento), ojos secos, ptosis, blefaritis, visión borrosa
Desórdenes del Oído y Laberinto	Tinitus
Desórdenes Cardíacos	Paro cardíaco, falla cardíaca, bloqueo cardiaco, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor en pecho, arritmia, bradicardia, edema, palpitaciones, empeoramiento de la angina de pecho
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	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, náuseas, fibrosis retroperitoneal
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo	Erupción cutánea y psoriasiforme, exacerbación de psoriasis, alopecia, erupción pseudopenfigoide
Desórdenes del Tejido Musculoesquelético y Conectivo	Mialgia, lupus eritematoso sistémico
Desórdenes del Sistema Reproductivo y de Mamas	Disfunción sexual, disminución de la libido, impotencia, enfermedad de Peyronie
Desórdenes Generales y Condiciones del sitio de Administración	Astenia, fatiga

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

IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT
PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

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

En Uruguay: En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT Tel.: 1722

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, 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: 05/Feb/2018

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

En Uruguay:
Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollatí 1474 of. 302 - Montevideo - DT: QF Laura Conti. Venta bajo receta profesional.

LLD_Arg_UKSpc_05Feb2018_v1

PFIZER S.R.L.
Veronica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30989083-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 29 de Junio de 2018

Referencia: prospectos 4653-18-9 Certif 49843

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.29 13:53:06 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.29 13:53:10 -03'00'