

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
XALACOM SOLUCIÓN OFTÁLMICA  
(Latanoprost 50 mcg/mL y Timolol maleato 6.8 mg/mL, equivalente a 5 mg de  
Timolol)**

**1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO MEDICINAL**

XALACOM

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL contiene 50 mcg de latanoprost y 6.8 mg de maleato de timolol equivalente a 5 mg de timolol.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oftálmica.

**4. PARTICULARES CLÍNICOS**

**4.1 Indicación Terapéutica**

Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o hipertensión ocular que responden insuficientemente a agentes tópicos que reducen la PIO.

**4.2 Posología y Método de Administración**

Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

Una gota en el (los) ojo(s) afectado (s) una vez al día en la mañana.

La dosis de latanoprost-maleato de timolol no deberá exceder de una vez al día ya que se ha demostrado que la administración más frecuente de latanoprost reduce el efecto de disminución de la presión intraocular.

Si se omite una dosis, el tratamiento deberá continuar con la siguiente dosis de manera normal.

Si se están utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, estos deberán ser administrados con una diferencia de por lo menos cinco minutos.

Los lentes de contacto se deben retirar antes de la instilación de las gotas en los ojos y se pueden volver a colocar después de quince minutos. (Ver sección 4.4).

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

### 4.3 Contraindicaciones

Latanoprost-maleato de timolol está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial, una historia de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardiaca evidente, o shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a latanoprost, timolol maleato, o a cualquier otro componente del producto.

### 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

#### General

Este producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto. (Ver sección 4.2).

#### Latanoprost

##### Cambios en la pigmentación del iris

Latanoprost puede aumentar gradualmente el pigmento café del iris. El cambio de color del ojo es debido al aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris, en lugar de un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris se tornan más castaño-verdoso. El cambio en el color del iris es leve en la mayoría de los casos y puede no ser detectado clínicamente. El aumento en la pigmentación del iris en uno o ambos ojos ha sido documentado predominantemente en pacientes que tienen iris de color mezclado que contienen el color café como base. Ni el nervio ni las pecas del iris se han visto afectados por el tratamiento. En los estudios clínicos no se ha observado acumulación del pigmento en la red trabecular o en cualquier otra parte en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris sobre cinco años, no hubo evidencia de consecuencias adversas debido a la pigmentación aumentada aún cuando la administración de latanoprost continuaba. Estos resultados son consistentes con la experiencia clínica post-comercialización desde 1996. Además, la reducción de la PIO fue similar en los pacientes indiferentes al desarrollo de pigmentación aumentada del iris. Por lo tanto, el tratamiento con latanoprost puede continuar en pacientes que desarrollan aumento en la pigmentación del iris. Estos pacientes deben ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse.

El inicio del incremento de la pigmentación del iris ocurre típicamente dentro del primer año de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado después del cuarto año de tratamiento. La tasa de progresión de pigmentación del iris disminuye con el tiempo y es estable a los cinco años. Los efectos del incremento de la pigmentación después de los cinco años no han sido evaluados. Durante los estudios clínicos, el aumento en el pigmento café del iris no ha mostrado progresar más allá de la discontinuación del tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

Existe el potencial de heterocromia para pacientes que reciben tratamiento unilateral.

##### Cambios de los párpados y pestañas

Se ha reportado oscurecimiento en la piel del párpado, que puede ser reversible, en asociación con el uso de latanoprost.

Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado; estos cambios incluyen aumento en la longitud, espesor, pigmentación y número de pestañas o vellos y crecimiento mal dirigido de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al discontinuar el tratamiento.

#### Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluyendo edema macular cistoide, durante el tratamiento con latanoprost. Estos reportes han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos, en pacientes pseudoafáquicos con cápsula de lente posterior desgarrada, o en pacientes con conocidos factores de riesgo de edema macular. Se recomienda tener precaución cuando se utilice latanoprost en estos pacientes.

#### Glaucoma

No existe experiencia documentada con latanoprost-timolol en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo cerrado crónico o congénito, en glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y en glaucoma pigmentario. Por lo tanto se recomienda que latanoprost-timolol deba utilizarse con precaución en estas condiciones hasta que se obtenga mayor experiencia.

#### Queratitis herpética

Latanoprost debería utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y debería evitarse en casos de queratitis por herpes simple activa y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandina.

### **Maleato de Timolol**

#### Reacciones cardiovasculares y respiratorias

Con su administración tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de agentes beta- bloqueadores adrenérgicos. Los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca severa deberán ser monitoreados estrechamente los signos de insuficiencia cardíaca. Después de la administración tópica de timolol maleato pueden ocurrir las siguientes reacciones cardíacas y respiratorias:

- Agravación de angina de Prinzmetal
- Agravación de desórdenes circulatorios periféricos y centrales
- Hipotensión
- Insuficiencia cardíaca que resulta en muerte
- Reacciones respiratorias severas, incluyendo broncoespasmo fatal en pacientes con asma
- Bradicardia

Los bloqueadores beta solamente se deben administrar con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción.

Los pacientes con alteraciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas severas de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

El maleato de timolol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve/moderada solamente si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

Se debe considerar un retiro gradual de los agentes beta bloqueadores adrenérgicos antes de una cirugía mayor. Los agentes beta bloqueadores adrenérgicos deterioran la capacidad del corazón para responder al estímulo

reflejo mediado beta adrenérgicamente, el cual puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Se ha reportado hipotensión severa prolongada durante la anestesia y dificultad para reiniciar y mantener los latidos del corazón. Durante la cirugía, los efectos de agentes beta bloqueadores adrenérgicos pueden ser revertidos por suficientes dosis de agonistas adrenérgicos.

Las preparaciones oftalmológicas de bloqueadores beta pueden bloquear los efectos sistémicos agonistas beta, como por ejemplo, de la adrenalina. Se debe informar al anesthesiólogo si el paciente está recibiendo timolol.

#### Hipoglicemia

Los agentes beta bloqueadores adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglicémico de agentes utilizados para tratar la diabetes, y pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia. Estos deberán ser utilizados con precaución en pacientes con hipoglicemia espontánea o diabetes (especialmente aquellos con diabetes lábil), que están recibiendo insulina o agentes hipoglicemiantes orales.

#### Hipertiroidismo

La terapia con agentes beta bloqueadores adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos y síntomas de hipertiroidismo. El retiro abrupto de la terapia puede precipitar un empeoramiento de esta condición.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Cuando se trata con agentes beta bloqueadores adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopía o reacción anafiláctica severa a una variedad de alergenios, pueden ser más reactivos a la exposición frecuente con dichos alergenios. Estos pueden ser insensibles a las dosis normales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

#### Miastenia gravis

Se ha reportado que el timolol maleato raramente aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos (como diplopía, ptosis, debilidad generalizada).

#### Separación coroidal y enfermedad de la córnea

Se ha reportado separación coroidal después de procedimientos de filtración con la administración de agentes hipotensivos oculares.

Los bloqueadores beta oftálmicos pueden inducir la sequedad de los ojos. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben ser tratados con precaución.

### **4.5 Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**

No se han realizado estudios de interacción con productos medicinales específicos con latanoprost-timolol maleato.

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta sistémico pueden ser potenciados cuando se administra latanoprost-timolol maleato a pacientes que ya estén recibiendo un agente beta bloqueador adrenérgico oral, y el uso de dos o más agentes beta bloqueadores 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 ha reportado midriasis cuando el timolol maleato se administra con epinefrina.

Existe el potencial de efectos aditivos resultando en hipotensión sistémica y/o bradicardia marcada cuando timolol maleato se administra con:

- Bloqueadores de canales de calcio
- Fármacos que depletan catecolamina o agentes beta bloqueadores adrenérgicos
- Antiarrítmicos (incluida amiodarona)
- Glicósidos digitálicos
- Guanettedina

Se ha informado bloqueo beta sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Los agentes beta bloqueadores adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglicémico de agentes utilizados para tratar la diabetes. (Ver sección **4.4 Timolol Maleato**).

#### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### Fertilidad:

No se ha observado que latanoprost tenga efecto alguno sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios en animales. Los estudios de maleato de timolol sobre reproducción y fertilidad en ratas no demostraron efectos adversos en la fertilidad de machos o hembras a dosis de hasta 21.000 veces la exposición sistémica siguiendo la dosis oftálmica humana máxima recomendada. (Ver la Sección **5.3 Deterioro de la fertilidad - Latanoprost y Maleato de timolol**)

##### Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Latanoprost- timolol maleato se debe utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. (Ver sección **5.3 Latanoprost y Timolol Maleato**).

##### Lactancia:

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Se ha detectado timolol maleato en la leche humana después de la administración oral y ocular del fármaco. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se debe tomar una decisión acerca de discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas**

La instilación de gotas para los ojos puede causar visión borrosa transitoria. Hasta que esto se haya resuelto, los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas.

#### **4.8 Efectos Indeseables**

##### **Latanoprost - Timolol Maleato:**

Las siguientes Reacciones Adversas al Medicamento se han observado en los ensayos clínicos de latanoprost/maleato de timolol.

**Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento y frecuencias numéricas para latanoprost/maleato de timolol listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada SOC.**

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Término de Reacciones Adversas al Medicamento</b>	<b>Frecuencia n/N (%)</b>
Desórdenes del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza	1.10
Desórdenes del Ojo	Irritación del ojo	7.90
	Conjuntivitis	3.00
	Hiperemia del ojo	3.00
	Blefaritis	2.93
	Hiperpigmentación del iris	2.12
	Dolor ocular	1.98
	Desorden de la córnea	1.24
	Queratitis	1.24
	Hipertrichosis (cambios en pestañas y vello; aumento de longitud, grosor, pigmentación y número)	0.80
	Fotofobia	0.59
	Desorden conjuntival	0.44
	Visión anormal	Desconocida
	Errores de refracción	Desconocida
Desórdenes Vasculares	Hipertensión	1.02
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo	Desórdenes de la piel	0.66
	Rash	0.29

Los siguientes son efectos adversos que han sido observados en ensayos clínicos con latanoprost/maleato de timolol; la causalidad al fármaco en el estudio no se ha establecido.

**Tabla 2: Efectos Adversos y frecuencias numéricas para latanoprost/maleato de timolol listados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada SOC.**

<b>Clasificación de Órganos y Sistemas</b>	<b>Término de Efectos Adversos</b>	<b>Frecuencia n/N (%)</b>
Infecciones e Infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	2.71
	Sinusitis	0.51
	Infección	0.15
Desórdenes del Metabolismo y Nutrición	Diabetes mellitus	0.37
	Hipercolesterolemia	0.29
Desórdenes Psiquiátricos	Depresión	0.22
Desórdenes del Ojo	Cataratas	14.34
	Defecto del campo de visión	3.00
Desórdenes del Tejido Musculoesquelético y Conectivo	Artritis	0.37

**Latanoprost:**

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento adicionales en los ensayos clínicos y la post-comercialización, con el componente único de latanoprost.

**Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento y frecuencias numéricas para monoterapia con latanoprost listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada SOC.**

Clasificación de Órganos y Sistemas	Término de Reacciones Adversas al Medicamento	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e Infestaciones	Queratitis herpética*	Desconocida
Desórdenes del Sistema Nervioso	Vértigo*	0.35
Desórdenes del Ojo	Irritación del ojo (ardor, sensación de arena en el ojo, comezón, sensación punzante, y sensación de cuerpo extraño)	3.87
	Cambios en pestañas y vello (aumento de longitud, grosor, pigmentación y número)*	0.99**
	Fotofobia*	0.37
	Edema macular, incluyendo edema macular cistoide*	0.16
	Uveítis*	0.16
	Iritis*	0.02
	Edema del párpado	0.12
	Edema corneal*	0.02
	Queratitis punteada*	Desconocida
	Erosiones corneales*	Desconocida
	Triquiasis*	Desconocida
	Visión borrosa*	Desconocida
	Cambios periorbitales y del párpado que resultan en la profundización del surco del párpado*	Desconocida
	Oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados*	Desconocida
	Reacción cutánea localizada en los párpados*	Desconocida
	Quiste del iris*	Desconocida
Pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular*	Desconocida	
Desórdenes Cardiacos	Angina de pecho*	0.31
	Palpitaciones*	0.12
	Angina inestable*	Desconocida
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Disnea*	0.29
	Asma*	0.12
	Agravación del asma*	Desconocida
	Ataques agudos de asma*	Desconocida
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo	Rash cutáneo	0.19
	Prurito*	0.04
Desórdenes de Tejido	Dolor de articulaciones*	0.21

Clasificación de Órganos y Sistemas	Término de Reacciones Adversas al Medicamento	Frecuencia n/N (%)
Músculo esquelético y Conectivo	Dolor de músculos*	0.10
Desórdenes Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Dolor de pecho no específico*	0.10
* RAM identificadas post-comercialización		
** Debido a que las frecuencias se encuentran tan cercanas a 1.0, se ha asignado la más conservativa a las RAM		

### **Timolol Maleato (Administración Ocular):**

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento adicionales con el componente único de maleato de timolol cuando es utilizado para la administración ocular.

**Tabla 4: Reacciones Adversas al Medicamento para maleato de timolol (Administración Ocular).**

Clasificación de Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Desórdenes del Sistema Inmune	Signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxis; angioedema; urticaria; prurito; rash localizado y generalizado
Desórdenes del Metabolismo y Nutrición	Síntomas enmascarados de hipoglicemia en pacientes diabéticos; anorexia
Desórdenes Psiquiátricos	Cambios en el comportamiento y alteraciones psíquicas incluyendo confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, y pérdida de la memoria; insomnio; depresión; pesadillas
Desórdenes del Sistema Nervioso	Accidente vascular cerebral; isquemia cerebral; vértigo; aumento en signos y síntomas de miastenia gravis; parestesia; somnolencia; cefalea; síncope
Desórdenes del Ojo	Edema macular cistoide; separación coroideal después de cirugía de filtración; erosión de la córnea; queratitis; diplopía; disminuida sensibilidad corneal; signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, dolor punzante, picazón, lagrimeo, enrojecimiento); ojos secos; ptosis; blefaritis; alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos; visión borrosa
Desórdenes del Oído y Laberinto	Tinnitus
Desórdenes Cardiacos	Paro cardiaco; insuficiencia cardiaca; bloqueo cardiaco; bloqueo auriculoventricular; insuficiencia cardiaca congestiva; empeoramiento de angina de pecho; arritmia; bradicardia; palpitación
Desórdenes Vasculares	Claudicación; manos y pies fríos; hipotensión; fenómeno de Raynaud



Clasificación de Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Desórdenes Respiratorios, Torácicos, y Mediastinales	Insuficiencia respiratoria; edema pulmonar; broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente); tos; disnea; congestión nasal
Desórdenes Gastrointestinales	Fibrosis retroperitoneal; dolor abdominal; vómitos; diarrea; boca seca; disgeusia; dispepsia; náusea
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo	Rash; rash psoriasisiforme; erupción pseudopenfigoide; exacerbación de psoriasis; alopecia
Desórdenes del Tejido Musculoesquelético y Conectivo	Mialgia; Lúpus eritematoso sistémico
Desórdenes del Sistema Reproductivo y de Mamas	Disfunción sexual; reducción de la libido; impotencia; enfermedad de Peyronie
Desórdenes Generales y Condiciones del sitio de Administración	Dolor en el pecho; edema; astenia; fatiga

Reacciones adversas reportadas con el uso de gotas oculares que contienen reguladores de fosfato

En raras ocasiones se han informado casos de calcificación corneal asociada con el uso de gotas oculares que contienen fosfatos en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

#### 4.9 Sobredosis

Si ocurre sobredosis con latanoprost-timolol, el tratamiento deberá ser sintomático.

La información acerca de la sobredosis con los componentes individuales se proporciona a continuación:

##### **Latanoprost:**

Además de la irritación ocular e hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares con sobredosis de latanoprost.

Si latanoprost se ingiere accidentalmente, la siguiente información puede ser útil: Un frasco de 2.5 mL contiene 125 microgramos de latanoprost. Más del 90% es metabolizado durante el primer paso por el hígado. La infusión intravenosa de 3 mcg/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5.5 -10 mcg/kg provocó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, bochornos y sudoración. En pacientes con asma bronquial moderada, no se indujo broncoconstricción por latanoprost cuando fue aplicado tópicamente en los ojos en una dosis de siete veces la dosis clínica de latanoprost. (Ver sección **5.3 Latanoprost: Efectos Sistémicos/Oculares**).

##### **Timolol Maleato:**

Existen reportes de sobredosis inadvertida con solución oftálmica de timolol maleato que resulta en efectos sistémicos similares a aquellos observados con agentes beta bloqueadores adrenérgicos tales como vértigo, cefalea, acortamiento de la respiración, bradicardia, broncoespasmo, y paro cardiaco. (Ver sección **4.8 Timolol Maleato (Administración Ocular)**).

Un estudio de hemodiálisis in vitro demostró que timolol fue dializado fácilmente del plasma humano o de la sangre intacta.

Un estudio con pacientes con insuficiencia renal demostró que timolol no se dializa fácilmente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

#### **Mecanismo de Acción:**

El producto consiste en dos componentes: latanoprost y timolol maleato. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada por diferentes mecanismos de acción y el efecto combinado resulta en una reducción de PIO adicional comparada con cada compuesto administrado individualmente.

#### **Latanoprost:**

La sustancia activa latanoprost, un análogo de prostaglandina F<sub>2α</sub>, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP que reduce la presión intraocular aumentando el flujo de salida de humor acuoso, fundamentalmente a través de la vía uveoescleral y también a través de la red trabecular.

Los estudios clínicos han mostrado que latanoprost no tiene efecto significativo sobre la producción de humor acuoso. No se ha encontrado que latanoprost tenga algún efecto sobre la barrera hematoacuosa.

Latanoprost no indujo fuga de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudoafáquicos humanos durante el tratamiento a corto plazo.

No se ha encontrado que Latanoprost a dosis clínicas algún cualquier efecto farmacológico significativo sobre el sistema cardiovascular o respiratorio.

#### **Timolol Maleato:**

El timolol maleato es un agente bloqueador del receptor beta-1 y beta-2 (no selectivo) adrenérgico que no tiene significativa actividad simpatomimética intrínseca, depresora miocárdica directa, o anestésico local (estabilizador de membrana).

El bloqueo de receptor beta-adrenérgico reduce la descarga cardíaca tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedad cardíaca. En pacientes con deterioro severo de la función del miocardio, el bloqueo del receptor beta-adrenérgico puede inhibir el efecto estimulante del sistema nervioso simpático necesario para mantener una función cardíaca adecuada.

El bloqueo del receptor beta-adrenérgico en los bronquios y bronquiolos resulta en una resistencia aumentada de las vías respiratorias por la actividad parasimpática sin oposición. Dicho efecto en pacientes con asma u otras condiciones broncoespásticas es potencialmente peligroso (ver secciones 4.3 y 4.4 **Timolol Maleato**).

Timolol Maleato solución oftálmica, cuando se aplica tópicamente sobre el ojo, tiene la acción de reducir la presión intraocular tanto elevada como normal, este o no acompañada por glaucoma. La presión intraocular elevada es el principal factor de riesgo en la patogénesis de pérdida del campo visual glaucomatoso. Mientras más alto es el nivel de la presión intraocular, mayor es la probabilidad de pérdida del campo visual glaucomatoso y daño del nervio óptico.

El mecanismo preciso de la acción hipotensora ocular del timolol maleato no ha sido establecido claramente a la fecha. Los estudios de tonografía y fluorofotometría en hombre sugieren que su acción predominante puede estar relacionada con una formación acuosa reducida. Sin embargo, en algunos estudios también se ha observado un ligero aumento en la facilidad de eflujo.

### **Efectos Clínicos:**

En estudios de hallazgo de dosis, latanoprost- timolol maleato produjo disminuciones significativamente mayores en PIO diurna media comparada con latanoprost y timolol maleato administrados una vez al día como monoterapia. En dos estudios clínicos bien controlados doble ciego de seis meses, se comparó el efecto reductor de PIO de latanoprost- timolol maleato con monoterapias de latanoprost y timolol maleato en pacientes con un PIO de al menos 25 mm Hg o mayores. Después de una corrida de 2 a 4 semanas con timolol maleato (disminución media en PIO desde la inscripción de 5 mm Hg), se observaron disminuciones adicionales en PIO media diurna de 3.1, 2.0 y 0.6 mm Hg después de 6 meses de tratamiento con latanoprost- timolol maleato, latanoprost y timolol maleato (dos veces al día), respectivamente. El efecto reductor de PIO de latanoprost- timolol maleato se mantuvo en una extensión abierta de 6 meses de estos estudios.

El inicio de acción de latanoprost- timolol maleato esta dentro de una hora y el efecto máximo ocurre dentro de seis a ocho horas. Un efecto reductor de PIO adecuado ha mostrado estar presente hasta 24 horas post dosificación después de tratamientos múltiples.

## **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

### **Latanoprost-Maleato de Timolol:**

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre latanoprost y timolol maleato, aunque hubo un aumento aproximado de dos veces de la concentración del ácido de latanoprost en el humor acuoso 1 a 4 horas después de la administración de latanoprost- timolol maleato en comparación con la monoterapia.

### **Latanoprost:**

#### **Absorción:**

Latanoprost se absorbe a través de la córnea, donde el pro-fármaco ester isopropílico, se hidroliza a la forma ácida para ser activo biológicamente. Los estudios en el hombre indican que la concentración pico en el humor acuoso se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración tópica.

#### **Distribución:**

El volumen de distribución en humanos es  $0.16 \pm 0.02$  L/kg. El ácido de latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras cuatro horas, y en plasma solo durante la primera hora después de la administración local.

#### **Metabolismo:**

Latanoprost, un pro-fármaco ester isopropílico es hidrolizado por esterases en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost que alcanza la circulación sistémica es metabolizado fundamentalmente por el hígado a los metabolitos 1, 2-dinor y 1, 2, 3, 4-tetranor, vía  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos.

#### **Excreción:**

La eliminación del ácido de latanoprost del plasma humano es rápido ( $t_{1/2} = 17$  min) después de la administración tanto intravenosa como tópica. El clearance sistémico es aproximadamente 7 mL/min/kg. Después de la  $\beta$ -

oxidación hepática, los metabolitos son principalmente eliminados vía renal. Aproximadamente el 88% y el 98% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la dosificación tópica e intravenosa, respectivamente.

### **Timolol Maleato:**

La concentración máxima de timolol maleato en el humor acuoso se alcanza aproximadamente una hora después de la administración tópica de gotas para los ojos. Parte de la dosis es absorbida sistémicamente y la concentración plasmática máxima de 1 ng/mL se alcanza 10 a 20 minutos después de la administración tópica de una gota a cada ojo una vez al día (300 microgramos/día). La vida media de timolol maleato en plasma es de aproximadamente seis horas. Timolol maleato se metaboliza ampliamente en el hígado. Los metabolitos son excretados en la orina juntos con algo de timolol maleato inalterado.

### **5.3 Datos de Seguridad Preclínica**

El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido. No se observaron efectos oculares o sistémicos adversos en conejos tratados tópicamente con la combinación fija o con la administración concomitante de soluciones oftálmicas de latanoprost y timolol. Los estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad con cada uno de los componentes no revelaron peligros especiales para humanos. Latanoprost no afectó a las heridas previas en la cornea del ojo de conejo, mientras que el timolol inhibió el proceso en el ojo del conejo y del mono cuando se administró más de una vez al día.

### **Latanoprost:**

#### *Efectos Sistémicos/Oculares:*

La toxicidad ocular como sistémica de latanoprost ha sido investigada en varias especies animales. Generalmente, latanoprost es bien tolerado con un margen de seguridad entre la dosis clínica ocular y la toxicidad sistémica de por lo menos 1000 veces. Dosis altas de latanoprost, aproximadamente 100 veces la dosis clínica/kg de peso corporal, administrada intravenosamente a monos no anestesiados ha mostrado aumentar la frecuencia respiratoria probablemente reflejando broncoconstricción de corta duración. En monos, latanoprost se ha infundido intravenosamente en dosis de hasta 500 mcg/kg sin mayores efectos sobre el sistema cardiovascular. En estudios animales, no se encontró que latanoprost tuviera propiedades sensibilizadoras.

En el ojo, no se han detectado efectos tóxicos con dosis de hasta 100 microgramos/ojo/día en conejos o monos (la dosis clínica es aproximadamente 1.5 microgramos/ojo/día). Latanoprost no tiene efectos o tiene efectos despreciables sobre la circulación sanguínea intraocular cuando se utilizó a la dosis clínica y se estudió en monos.

En estudios de toxicidad ocular crónica, la administración de 6 microgramos/ojo/día de latanoprost, también ha mostrado inducir fisura palpebral aumentada. Este efecto es reversible y aparece a dosis por sobre el nivel de dosis clínica. El efecto no se ha observado en humanos.

#### *Carcinogénesis:*

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fueron negativos.

*Mutagénesis:*

Latanoprost fue negativo en pruebas de mutación inversa en bacterias, mutación génica en linfoma de ratón y prueba de micronúcleos de ratón. Se observaron aberraciones de cromosomas in vitro con linfocitos humanos. Se observaron efectos similares con la prostaglandina F<sub>2α</sub>, una prostaglandina natural, e indica que éste es un tipo de efecto.

Estudios adicionales de mutagenicidad en síntesis no programada de ADN in vitro/ in vivo en ratas fueron negativos e indicaron que latanoprost no tiene potencia mutagénica.

*Deterioro de la Fertilidad:*

No se ha encontrado que latanoprost tenga algún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. En estudios de embriotoxicidad en ratas, no se observó embriotoxicidad a dosis intravenosas (5, 50 y 250 microgramos /kg/día) de latanoprost. Sin embargo, latanoprost indujo efectos embriofetales en conejos a dosis de 5 microgramos/ kg/día y superiores. Latanoprost ha mostrado provocar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por aumento de incidencias de resorción tardía y aborto, y peso fetal reducido cuando se administró en dosis intravenosas aproximadamente 100 veces la dosis humana.

*Teratogénesis:*

No se ha detectado potencial teratogénico.

**Maleato de Timolol:***Carcinogénesis:*

En un estudio de dos años de timolol maleato administrado oralmente a ratas, hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenal en ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (aproximadamente 42000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada). No se observaron diferencias similares en ratas que recibieron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14000 veces la dosis oftálmica humana máxima recomendada.

En un estudio oral de curso de vida en ratones, hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en ratones hembra a 500 mg/kg/día, (aproximadamente 71000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada), pero no a 5 o 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 o 7000 veces, respectivamente, la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada). En un estudio subsiguiente en ratones hembra, en donde las exámenes postmortem fueron limitadas al útero y los pulmones, se observó nuevamente un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares a 500 mg/kg/día.

La aparición aumentada de adenocarcinomas mamarios estuvo asociada con elevaciones en la prolactina sérica que ocurrieron en ratones hembra que recibieron timolol maleato oral a 500 mg/kg/día, pero no a dosis de 5 o 50 mg/kg/día. Una incidencia aumentada de adenocarcinomas mamarios en roedores ha sido asociada con la administración de varios agentes terapéuticos que elevan la prolactina sérica, pero no se ha establecido la correlación entre los niveles de prolactina sérica y tumores mamarios en humanos.

*Mutagénesis:*

Timolol maleato estuvo libre de potencial mutagénico cuando se analizó *in vivo* (ratón) en las pruebas de micronúcleos y ensayo citogenética (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* en un ensayo de transformación de célula neoplásica (hasta 100 mcg/mL). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de timolol maleato empleadas, 5000 o 10000 mcg/placa, estuvieron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de reversiones observados con la cepa de prueba TA100 (en siete ensayos repetidos), pero no en las tres cepas restantes. En los ensayos con la cepa de prueba TA100, no se observó una relación dosis respuesta consistente, y la relación de prueba de reversiones control no alcanzó 2. Un relación de 2, normalmente se considera el criterio para una prueba de Ames positiva.

#### *Deterioro de la Fertilidad:*

Los estudios de reproducción y fertilidad en ratas no demostraron efecto adverso sobre la fertilidad de machos y hembras a dosis de hasta 21000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada.

#### *Teratogénesis:*

Los estudios de teratogenicidad con timolol maleato en ratones, ratas y conejos a dosis orales hasta de 50 mg/kg/día (7000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada) no demostró evidencia de malformaciones fetales. Aunque a esta dosis en ratas se observó osificación fetal retrasada, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo postnatal de la descendencia. Las dosis de 1000 mg/kg/día (142000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada) fueron maternotóxicas en ratones y resultó en un número aumentado de resorciones fetales. Las resorciones fetales aumentadas también se observaron en conejos a dosis de 14000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana máxima recomendada, en este caso sin maternotoxicidad aparente.

## **6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de Excipientes**

Ácido clorhídrico, agua purificada, cloruro de benzalconio, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monobásico monohidratado, hidróxido de sodio, c.s.

### **6.2 Incompatibilidades**

Estudios *in Vitro* han mostrado que ocurre precipitación cuando soluciones oftálmicas que contienen tiomersal se mezclan con Xalacom (debido a Latanoprost). Si dichas soluciones oftálmicas se usan conjuntamente con Xalacom, deben ser administrados con un intervalo de al menos 5 minutos.

### **6.3 Período de eficacia**

24 meses

Una vez abierto: 12 semanas, a no más de 25°C y protegido de la luz.

### **6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento**

Almacenar refrigerado entre 2°C a 8°C, protegido de la luz.



Una vez abierto: almacenar a no más de 25°C, y usar dentro de doce semanas, protegido de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno de baja densidad opaco, etiquetado, con un gotero de polietileno de baja densidad. Tapa rosca de polietileno de alta densidad con una sobretapa de polietileno de baja densidad que se rompe del uso, conteniendo solución oftálmica.

### **6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación**

La sobre tapa a prueba de violaciones debe retirarse antes de usar.

**Para mayor información, se puede contactar con:**

**Pfizer Chile S.A.  
Departamento Médico  
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.  
Fono: 2-22412035**

**Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 6.0**

## **7. REFERENCIAS**

1. Clinical Overview: Latanoprost CDS update for addition of the event photophobia. July 7, 2011.
2. Clinical Overview: Xalatan latanoprost CDS CO supporting HKeratitis update to CDS October 2010.
3. Clinical Overview: latanoprost CDS update to add deepening of the eyelid sulcus. Aug 11, 2011.
4. Clinical Overview: Xalacom CDS Revision for Use with Beta Blockers. Sep 27, 2011.
5. Clinical Overview: Xalacom CDS Revision for Corneal Calcification, Aug 2013.
6. Clinical Overview: Xalacom CDS Revision to ADR Frequencies in Section 4.8, July 2016.
7. Clinical Overview: Xalacom Supporting Updates to the Xalacom CDS, July 2016.