

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xalacom 50 microgramas/ml + 5 mg/ml colírio, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 50 microgramas de latanoprost e 6,8 mg de maleato de timolol, equivalente a 5 mg de timolol.

Excipientes com efeito conhecido:

0,2 mg/ml de cloreto de benzalcónio.

Fosfato dissódico anidro (E339ii).

Fosfato monossódico mono-hidratado (E339i) (contendo 6.3mg/ml de fosfato no total).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução.

A solução é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xalacom é indicado em adultos (incluindo idosos) para a redução da pressão intraocular (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular que apresentam resposta insuficiente a bloqueadores beta tópicos ou análogos de prostaglandinas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (incluindo idosos)

Recomenda-se a administração de uma gota no(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia.

No caso de haver esquecimento de uma dose, o tratamento deve continuar com a administração da dose seguinte como planeada. A dose administrada não deve exceder uma gota no(s) olho(s) afetado(s) por dia.

População pediátrica

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

Modo de administração

As lentes de contacto devem ser removidas antes da instilação do colírio e poderão ser de novo colocadas após 15 minutos (ver secção 4.4).

Se for utilizado mais do que um medicamento oftálmico por via tópica, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de pelo menos cinco minutos entre eles.

A absorção sistémica é reduzida quando se efetua a oclusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras por 2 minutos. Estas ações podem resultar numa diminuição dos efeitos secundários sistémicos e num aumento da atividade local.

4.3 Contraindicações

Xalacom está contraindicado em doentes com:

- Doença reativa das vias respiratórias, incluindo asma brônquica ou história de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau não controlado com pacemaker, insuficiência cardíaca instalada, choque cardiogénico.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos sistémicos

Tal como para outros fármacos oftálmicos aplicados por via tópica, o Xalacom é absorvido sistemicamente. Devido ao timolol, componente beta adrenérgico, pode ocorrer o mesmo tipo de reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras observadas com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos.

A incidência de reações adversas sistémicas após a administração oftálmica tópica é mais baixa do que para a administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica ver secção 4.2.

Cardiopatias

Em doentes com doenças cardiovasculares (por ex., doença coronária, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão a terapêutica com bloqueadores beta deve ser criteriosamente avaliada, e deve considerar-se a terapêutica com outras substâncias ativas. Os doentes com doenças cardiovasculares devem ser avaliados para sinais de deterioração destas doenças e reações adversas.

Devido ao seu efeito negativo no tempo de condução, os bloqueadores beta devem ser administrados, com precaução, apenas em doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Foram notificados casos de reações cardíacas e, raramente, morte em associação com insuficiências cardíacas, após a administração de timolol.

Vasculopatias

Os doentes com perturbações/distúrbios circulatórios periféricos graves (ou seja, formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Doenças respiratórias

Após a administração de alguns bloqueadores beta oftálmicos foram notificadas reações respiratórias, incluindo morte devido a broncospasmo em doentes asmáticos. Xalacom deve ser utilizado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ligeira/moderada e apenas se o potencial benefício superar o potencial risco.

Hipoglicemia/diabetes

Os bloqueadores beta devem ser administrados com precaução em doentes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou em doentes com diabetes lábil, uma vez que os bloqueadores beta podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Os bloqueadores beta podem igualmente mascarar os sinais de hipertiroidismo.

Doença da córnea

Os bloqueadores beta oftálmicos podem induzir secura dos olhos. Os doentes com doenças da córnea devem ser tratados com precaução.

Outros agentes bloqueadores beta

O efeito na pressão intraocular ou os efeitos sistémicos conhecidos dos bloqueadores beta podem ser potenciados quando o timolol é dado a doentes tratados com agentes bloqueadores beta sistémicos. A resposta destes doentes deve ser cuidadosamente observada. Não se recomenda a utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos (ver secção 4.5).

Reações anafiláticas

Durante a administração de bloqueadores beta, os doentes com história de atopia ou história de reações anafiláticas graves a diferentes alergenos, podem ser mais reativos à exposição repetida a esses alergenos e podem não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento das reações anafiláticas.

Descolamento da coroide

O descolamento da coroide foi notificado na administração de terapêutica supressora aquosa (por ex. timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Anestesia cirúrgica

As preparações oftálmicas com bloqueadores beta podem bloquear os efeitos sistémicos beta-agonistas, por exemplo, da adrenalina. O anestesista deve ser informado quando o doente está a ser tratado com timolol.

Tratamento concomitante

O timolol pode interagir com outros fármacos, (ver secção 4.5).

Outros análogos das prostaglandinas

A utilização concomitante de duas ou mais prostaglandinas, análogos das prostaglandinas ou derivados das prostaglandinas não é recomendada (ver secção 4.5).

Alterações da pigmentação da íris

O latanoprost pode alterar gradualmente a cor do olho por aumento da quantidade de pigmento castanho na íris. À semelhança da experiência com o colírio contendo latanoprost, foi observado aumento da pigmentação da íris em 16-20% da totalidade de doentes tratados até um ano com Xalacom (com base em fotografias). Esta alteração observa-se predominantemente nos doentes com íris de cor mista, i.e. verde-castanho, amarelo-castanho ou azul/cinzentos-castanho, sendo devida a um aumento no teor de melanina nos melanócitos do estroma da íris. Tipicamente, a pigmentação castanha em torno da pupila espalha-se concêntrica em direção à periferia do olho afetado, embora a totalidade ou partes da íris possam ficar mais castanhas. Nos doentes com olhos homogeneamente azuis, cinzentos, verdes ou castanhos, a alteração só raramente foi observada, durante dois anos de tratamento em ensaios clínicos com latanoprost.

A alteração na cor da íris ocorre lentamente, podendo não ser perceptível durante vários meses ou anos e não foi associada a quaisquer sintomas ou alterações patológicas.

Após a interrupção do tratamento não se observou aumento da pigmentação castanha da íris, embora a alteração da coloração resultante possa ser permanente.

Os nevus e as sardas da íris não foram afetados pelo tratamento.

Não foi observada acumulação da pigmentação na rede trabecular ou noutra local da câmara anterior, contudo os doentes devem ser examinados regularmente e, dependendo da situação clínica, o tratamento pode ter de ser interrompido se ocorrer acumulação de pigmentação na íris.

Antes do tratamento ser instituído, os doentes devem ser informados da possibilidade de alteração da cor do olho. O tratamento unilateral pode resultar em heterocromia permanente.

Alterações nas pálpebras e pestanas

O escurecimento da pele das pálpebras, que pode ser reversível, tem sido notificado em associação com a utilização de latanoprost.

O latanoprost pode alterar gradualmente as pestanas e os pelos do olho tratado; estas alterações incluem aumento do comprimento, da espessura, da pigmentação, do número das pestanas ou pelos e o crescimento desordenado das pestanas. As alterações das pestanas são reversíveis após descontinuação do tratamento.

Glaucoma

Não existe experiência documentada com latanoprost nas situações de glaucoma inflamatório, neovascular ou de ângulo fechado crónico, no glaucoma de ângulo aberto em doentes pseudofáquicos e no glaucoma pigmentar. O latanoprost não tem efeitos, ou apresenta um efeito reduzido, sobre a pupila, não havendo experiência documentada em termos de ataques agudos de glaucoma de ângulo fechado. Por conseguinte, recomenda-se precaução na utilização de Xalacom nestas situações, até obtenção de maior experiência.

Queratite herpética

Latanoprost deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de queratite herpética, e deve ser evitada a sua utilização em casos de queratite ativa por *herpes simplex* e em doentes com antecedentes de queratite herpética recorrente, especificamente associada a análogos das prostaglandinas.

Edema macular

Durante o tratamento com latanoprost foram relatados casos de edema macular, incluindo edema macular cistoide. Estes casos ocorreram principalmente em doentes afáquicos, doentes pseudofáquicos com a cápsula do cristalino posterior lesada ou em doentes com fatores de risco conhecidos para edema macular. Nestes doentes, o Xalacom deve ser utilizado com precaução.

Conservante

O Xalacom contém cloreto de benzalcónio, que é frequentemente utilizado como conservante nos medicamentos oftálmicos. Tem sido notificado que o cloreto de benzalcónio causa queratopatia punctata e/ou queratopatia ulcerativa tóxica e pode causar irritação ocular. É necessária uma monitorização apertada com a utilização frequente ou prolongada de Xalacom em doentes com olho seco, ou em condições em que a córnea esteja comprometida.

Lentes de contacto

As lentes de contacto podem absorver o cloreto de benzalcónio que pode alterar a coloração das lentes de contacto moles. As lentes de contacto devem ser removidas antes da aplicação de Xalacom, podendo ser novamente recolocadas 15 minutos após a aplicação do colírio (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos com Xalacom.

Têm existido notificações de elevações paradoxais da pressão intraocular após a administração oftálmica concomitante de dois análogos de prostaglandinas. Como tal, não está recomendada a utilização de duas ou mais prostaglandinas, análogos de prostaglandinas ou derivados de prostaglandinas.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando uma solução oftálmica bloqueadora beta é administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio orais, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos, guanetidina.

Tem sido notificado um bloqueio beta sistémico potenciado (por ex., diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante o tratamento concomitante com inibidores do CYP2D6 (por ex., quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.

O efeito na pressão intraocular ou os efeitos conhecidos do bloqueio beta sistémico podem ser potenciados quando o Xalacom é administrado a doentes que já estão a receber um bloqueante beta-adrenérgico oral e a utilização de dois ou mais agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não está recomendada.

Tem sido ocasionalmente notificada midríase, resultante da administração concomitante de bloqueadores beta oftálmicos e adrenalina (epinefrina).

As reações de hipertensão devido à interrupção repentina de clonidina podem ser potenciadas quando se administram bloqueadores beta.

Os bloqueadores beta podem aumentar o efeito hipoglicemiante dos fármacos antidiabéticos. Os bloqueadores beta podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Latanoprost

Não existem dados adequados sobre a utilização de latanoprost na mulher grávida. Nos estudos realizados em animais observou-se toxicidade na função reprodutora (ver secção 5.3). No ser humano não se conhece o risco potencial.

Timolol

Não existem dados adequados sobre a utilização de timolol na mulher grávida. Timolol não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Para reduzir a absorção sistémica ver secção 4.2.

Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformação, mas demonstram um risco para o atraso do crescimento intrauterino, quando são administrados bloqueadores beta por via oral. Adicionalmente, foram observados no recém-nascido, sinais e sintomas de bloqueio beta (por ex., bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicemia) quando foram administrados bloqueadores beta até ao parto. Se Xalacom for administrado até ao parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorizado durante os primeiros dias de vida.

Consequentemente, o Xalacom não deve ser utilizado durante a gravidez (ver secção 5.3).

Amamentação

Os bloqueadores beta são excretados no leite materno. No entanto, em doses terapêuticas de timolol em colírio, não é provável que estejam presentes no leite materno quantidades suficientes para produzir sintomas clínicos dos bloqueadores beta no lactente. Para reduzir a absorção sistémica, ver secção 4.2.

O latanoprost e os seus metabolitos podem passar para o leite materno. Assim, o Xalacom não deve ser utilizado na mulher a amamentar.

Fertilidade

Quer o latanoprost, quer o timolol não demonstraram ter qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Xalacom tem pouca influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. À semelhança de outras preparações oculares, a aplicação do colírio pode causar visão turva transitória. Enquanto este efeito se verificar, os doentes não deverão conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Para o latanoprost, a maioria das reações adversas está relacionada com o sistema ocular. Nos dados resultantes da fase de extensão dos ensaios principais de Xalacom, 16-20% dos doentes desenvolveram aumento da pigmentação da íris, o que poderá ser permanente. Num estudo de segurança, de desenho aberto, com a duração de 5 anos, 33% dos doentes desenvolveram pigmentação da íris (ver secção 4.4). Outras reações adversas oculares são geralmente transitórias e ocorreram durante a administração. Para o timolol, os acontecimentos mais graves são de natureza sistémica, incluindo bradicardia, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, broncospasmo e reações alérgicas.

Tal como outros fármacos oftálmicos de aplicação tópica, o timolol é absorvido para a circulação sistémica. Isto pode causar efeitos indesejáveis semelhantes aos observados com agentes bloqueadores beta sistémicos. A incidência de reações adversas sistémicas após a administração oftálmica tópica é mais baixa do que para a administração sistémica. A lista de reações adversas inclui reações observadas dentro da classe dos bloqueadores beta oftálmicos.

As reações adversas relacionadas com o tratamento, observadas nos ensaios clínicos com Xalacom encontram-se abaixo descritas.

As reações adversas estão classificadas por frequência, de acordo com o seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos com Xalacom

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Doenças do sistema nervoso			Cefaleia
Afeções oculares	Hiperpigmentação da íris	Dor ocular, irritação ocular (incluindo sensação de picada, ardor, prurido, sensação de corpo estranho)	Afeções da córnea, conjuntivite, blefarite, hiperemia ocular, visão turva, aumento do lacrimejar.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea, prurido

Têm sido notificadas reações adversas específicas da utilização dos componentes individuais de Xalacom, seja nos estudos clínicos, nas notificações espontâneas ou na literatura disponível.

Para o latanoprost, são os seguintes:

Reação Adversa Tabela 2: Latanoprost

Classes de sistemas de órgãos	Reações Adversas
Infeções e infestações	Queratite herpética
Doenças do sistema nervoso	Tonturas
Afeções oculares	Alterações das pestanas e dos pelos das pálpebras (aumento do comprimento, espessura, pigmentação e do número de pestanas); queratite punctiforme; edema periorbital; irite; uveíte; edema macular incluindo edema macular cistoide; secura ocular; queratite; edema da córnea; erosão da córnea; triquíase; quisto na íris; fotofobia; alterações periorbitais e palpebrais que resultam no aprofundamento do sulco palpebral; edema palpebral; reação cutânea localizada nas pálpebras; pseudo penfigoide da conjuntiva ocular ⁺ ; escurecimento da pele das pálpebras
Cardiopatias	Angina; angina instável; palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Asma; agravamento da asma; dispneia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia; artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no peito

⁺ Pode estar potencialmente relacionado com o conservante cloreto de benzalcônio

Para o timolol, são os seguintes:

Reação Adversa Tabela 3: Maleato de timolol (administração ocular)

Classes de sistemas de órgãos	Reações Adversas
Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas sistémicas incluindo reação anafilática, angioedema, urticária, erupção localizada e generalizada, prurido
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Perda de memória, insónia, depressão, pesadelos, alucinações
Doenças do sistema nervoso	Acidente cerebrovascular, isquemia cerebral, tonturas aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave, parestesia, cefaleia, síncope
Afeções oculares	Descolamento da coroide após cirurgia de filtração (ver secção 4.4), erosão da córnea, queratite, diplopia, diminuição da sensibilidade da córnea, sinais e sintomas de irritação ocular (por ex. sensação de queimadura, picada, prurido, lacrimejo e vermelhidão), secura ocular, ptose, blefarite, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos
Cardiopatias	Paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, bloqueio auriculoventricular, insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, arritmia, bradicardia, edema, palpitações
Vasculopatias	Mãos e pés frios, hipotensão, fenómeno de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Broncospasmo (predominantemente em doentes com doença broncoespástica pré-existente), tosse, dispneia
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, vómitos, diarreia, xerostomia, disgeusia, dispepsia, náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, erupção psoriasiforme, exacerbação da psoríase, alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção sexual, diminuição da libido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga

Muito raramente foram notificados casos de calcificação da córnea relacionados com a utilização de colírios contendo fosfatos em alguns doentes com córneas significativamente lesadas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados disponíveis de sobredosagem para o Xalacom em seres humanos.

Sintomas

Os sintomas de sobredosagem com o timolol sistémico são: bradicardia, hipotensão, broncospasmo e paragem cardíaca.

Com exceção da irritação ocular e da hiperémia conjuntival, não são conhecidos outros efeitos indesejáveis oculares ou sistémicos devido a sobredosagem com o latanoprost.

Tratamento

Se ocorrerem sintomas de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Se for ingerido acidentalmente por via oral, a informação seguinte pode ser útil:

Estudos demonstraram que o timolol não é rapidamente dialisável. Lavagem gástrica, se necessário. Tratamento sintomático. O latanoprost é extensivamente metabolizado na primeira passagem pelo fígado. A perfusão intravenosa de 3 microgramas/kg em voluntários saudáveis não originou quaisquer sintomas, embora uma dose de 5,5-10 microgramas/kg originou náuseas, dores abdominais, tonturas, fadiga, vermelhidão com sensação de calor e sudorese. Estes eventos foram de gravidade ligeira a moderada e resolveram-se sem tratamento nas quatro horas após ter terminado a perfusão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 15.4.5 Medicamentos Usados em Afeções Oculares / Medicamentos usados no tratamento do glaucoma / Outros.

Código ATC: S01E D51

Mecanismo de ação

O Xalacom é constituído por dois componentes: o latanoprost e o maleato de timolol. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular elevada por diferentes mecanismos de ação, sendo que a combinação dos efeitos origina redução adicional da pressão intraocular, comparativamente à administração dos componentes isoladamente.

O latanoprost, um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$, é um agonista seletivo dos recetores prostanóides FP, que reduz a pressão intraocular por aumento da drenagem do humor aquoso. O principal mecanismo de ação é o aumento da drenagem uveo-escleral. Adicionalmente, no ser humano observou-se algum aumento na facilidade de drenagem (diminuição da resistência à drenagem trabecular). O latanoprost não apresenta efeito significativo sobre a produção de humor aquoso, barreira sangue/humor aquoso ou circulação sanguínea intraocular. O tratamento crónico com latanoprost nos olhos do macaco submetidos a extração extracapsular do cristalino, não afetou os vasos sanguíneos da retina, como avaliado por angiografia fluoresceínica. O latanoprost não induziu a dispersão da fluoresceína no segmento posterior do olho humano pseudofáquico, durante o tratamento de curta duração.

O timolol é um agente bloqueador dos recetores adrenérgicos beta-1 e beta-2 (não seletivo), que não apresenta efeito simpaticomimético intrínseco significativo, efeito depressor direto do miocárdio ou atividade estabilizante da membrana. O timolol reduz a pressão intraocular por diminuição da formação de humor aquoso no epitélio ciliar.

Não está claramente estabelecido o mecanismo de ação, contudo é provável que seja por inibição do aumento da síntese de AMP cíclico, causada por estimulação adrenérgica beta endógena. O timolol não demonstrou ter efeito significativo sobre a permeabilidade da barreira sangue/humor aquoso nas proteínas plasmáticas. No coelho, após tratamento crónico, o timolol não teve efeito sobre o fluxo sanguíneo ocular local.

Efeitos farmacodinâmicos

Segurança e eficácia clínica Em ensaios clínicos de determinação de dose, o Xalacom originou uma redução significativamente maior da pressão intraocular diurna média, comparativamente ao latanoprost e timolol administrados uma vez por dia, em monoterapia. Em dois ensaios clínicos de dupla ocultação, bem controlados com a duração de 6 meses realizados em doentes com uma pressão intraocular de pelo menos 25 mmHg ou superior, foi comparado o efeito de redução da pressão intraocular do Xalacom com o tratamento em monoterapia de latanoprost e timolol. Após um decurso de 2-4 semanas com timolol (redução média da pressão intraocular inicial de 5 mmHg), foi observada uma redução adicional na pressão intraocular média de 3,1, 2,0 e 0,6 mmHg após 6 meses de tratamento com Xalacom, latanoprost e timolol (2 vezes por dia), respetivamente. O efeito de redução da pressão intraocular do Xalacom foi mantido durante a fase aberta de 6 meses da extensão daqueles ensaios.

Dados existentes sugerem que a administração à noite possa ser mais efetiva na redução da PIO que a administração de manhã. No entanto, ao considerar-se a recomendação da administração de manhã ou à noite, deve ser tido em consideração o estilo de vida do doente e a sua provável adesão ao tratamento.

No caso de eficácia insuficiente da combinação fixa, deve ser tido em consideração os resultados dos estudos, que indicam que a utilização separada de timolol, duas vezes por dia, e latanoprost, uma vez por dia, pode ainda ser eficiente.

O início da ação de Xalacom ocorre durante a primeira hora e o efeito máximo ocorre entre 6 a 8 horas. O efeito de redução da pressão intraocular adequado, foi demonstrado estar presente até 24 horas pós administração, após tratamentos múltiplos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Latanoprost

Absorção

O latanoprost é um pró-fármaco de éster isopropílico, por si só inativo, tornando-se biologicamente ativo, após hidrólise pelas estereases na córnea, em ácido de latanoprost. O pró-fármaco é bem absorvido através da córnea, e todo o fármaco que entra no humor aquoso é hidrolizado durante a passagem através da córnea. Estudos realizados no ser humano indicam que a concentração máxima no humor aquoso, aproximadamente 15-30 ng/ml, é atingida cerca de duas horas após a administração tópica de latanoprost isoladamente. Após a aplicação tópica em macacos, o latanoprost é distribuído principalmente no segmento anterior, na conjuntiva e nas pálpebras.

Distribuição

A depuração plasmática do ácido de latanoprost é de 0,40 l/h/kg e o baixo volume de distribuição de 0,16 l/kg originam um tempo de semivida plasmático rápido, de 17 minutos. A biodisponibilidade sistêmica do ácido de latanoprost é de 45%, após a administração tópica ocular. 87% do ácido de latanoprost liga-se às proteínas plasmáticas.

Biotransformação e eliminação

Não há praticamente metabolismo do ácido de latanoprost no olho. O metabolismo principal ocorre a nível hepático. Os principais metabolitos, o 1,2-dinor e o 1,2,3,4-tetranor apresentam nenhuma ou mínima atividade biológica nos estudos realizados em animais, sendo excretados principalmente na urina.

Timolol

Absorção e distribuição

A concentração máxima do timolol no humor aquoso é atingida em cerca de 1 hora após a administração tópica do colírio. Parte da dose é absorvida sistemicamente, sendo a concentração máxima de 1 ng/ml atingida em 10-20 minutos, após administração tópica de uma gota em cada olho, uma vez por dia (300 microgramas por dia).

Biotransformação

O tempo de semivida plasmática é de cerca de 6 horas. O timolol é extensamente metabolizado a nível hepático.

Eliminação

Os metabolitos são excretados na urina conjuntamente com alguma quantidade de timolol sob a forma não alterada.

Xalacom

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre o latanoprost e o timolol, contudo verificou-se um aumento de aproximadamente 2 vezes na concentração do ácido de latanoprost no humor aquoso, 1-4 horas após administração de Xalacom, comparativamente à monoterapia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil da segurança a nível sistêmico dos componentes isoladamente encontra-se bem estabelecido. No coelho tratado topicamente com uma associação fixa ou administração concomitante de soluções oftálmicas de latanoprost e de timolol não foram observados efeitos adversos oculares ou sistêmicos. Estudos de segurança farmacológica, genotoxicidade e de carcinogenotoxicidade realizados para cada um dos componentes não revelaram risco especial para o ser humano. No olho do coelho, o latanoprost não afetou a cicatrização de feridas na córnea, enquanto que o timolol inibiu o processo no olho do coelho e macaco quando administrado mais frequentemente que uma vez por dia.

O latanoprost não afetou a fertilidade em ratos machos e fêmeas e não foi estabelecido potencial teratogênico no rato e no coelho. No rato, após a administração por via intravenosa de doses até 250 microgramas/kg por dia, não foi observada embriotoxicidade. Contudo, no coelho o latanoprost originou toxicidade embriofetal, caracterizada por maior incidência de reabsorção tardia e aborto e pela redução do peso do feto, quando administradas doses de 5 microgramas/kg por dia (aproximadamente 100 vezes a dose clínica) e superiores, por via intravenosa. O timolol não demonstrou efeito na fertilidade do rato macho ou fêmea ou potencial teratogênico no ratinho, rato e coelho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Cloreto de benzalcônio

Fosfato monossódico mono-hidratado (E339i)

Fosfato disódico anidro (E339ii)

Solução de ácido clorídrico (para ajuste do pH a 6,0)

Solução de hidróxido de sódio (para ajuste do pH a 6,0)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Estudos *in vitro* demonstraram a ocorrência de precipitação quando colírios contendo timerosal são misturados com Xalatan. Se aqueles fármacos forem utilizados concomitantemente com Xalacom, os colírios devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, cinco minutos.

6.3 Prazo de validade

Antes da primeira abertura: 3 anos.

Após abertura do recipiente: 4 semanas

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira abertura: Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Após a primeira abertura: Não conservar acima de 25°C. Utilizar no prazo de 4 semanas (ver secção 6.3).

Manter o frasco dentro da cartonagem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco conta-gotas (5 ml) de polietileno com tampa de enroscar e invólucro de proteção de polietileno.

Cada frasco contém 2,5 ml de colírio, solução.

Apresentações: 1 x 2,5 ml
3 x 2,5 ml
6 x 2,5 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O invólucro de proteção deve ser retirado antes da utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3692282: 1 frasco de polietileno de baixa densidade com 2,5 ml

Nº de registo: 3692381: 3 frascos de polietileno de baixa densidade com 2,5 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de agosto de 2001

Data da última renovação: 30 de março de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

novembro de 2020.