

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Xalacom[®]
Latanoprost/Timolol
Solución
50 mcg/ 6.83 mcg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xalacom[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Latanoprost/Timolol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada mL contiene:

<i>Latanoprost</i>	<i>50 mcg</i>
<i>Maleato de timolol</i>	<i>6.83 mcg</i>
<i>equivalente a</i>	<i>5 mcg</i>
<i>de timolol</i>	
Vehículo cbp	<i>1 mL</i>

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o hipertensión ocular que no tienen respuesta suficiente a agentes tópicos reductores de la PIO.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Latanoprost - Maleato de Timolol

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

Latanoprost

Absorción

Latanoprost se absorbe a través de la córnea a dónde el pro-fármaco de éster isopropílico se hidroliza a la forma ácida para ser biológicamente activo. Los estudios en 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 ± 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 de éster isopropílico es hidrolizado por esterasas en la córnea al ácido biológicamente activo. El ácido activo de latanoprost que alcanza la circulación sistémica es metabolizado primariamente por el hígado a los metabolitos 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor vía la β -oxidación de ácidos grasos.

Excreción:

La eliminación del ácido de latanoprost del plasma humano es rápido ($t_{1/2} = 17$ min) después de administración intravenosa y tópica. La depuración sistémica es aproximadamente 7 mL/min/kg. Después de la β -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.

Maleato de Timolol

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

Propiedades Farmacodinámicas.

Mecanismo de Acción:

El producto consiste en dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada por diferentes mecanismos de acción y el efecto combinado resulta en una reducción de la PIO mayor comparada con cualquiera de estos dos compuestos administrados de forma individual.

Latanoprost

La sustancia activa latanoprost, un análogo de prostaglandina F $_{2\alpha}$, es un agonista selectivo del receptor de prostanoide FP que reduce la presión intraocular aumentando el flujo externo de humor acuoso, primariamente a través de la vía uveoescleral y también a través de la malla 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 cualquier efecto sobre la barrera hemato-acuosa.

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

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

Maleato de Timolol

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

El bloqueo de receptor beta-adrenérgico reduce la salida cardiaca en tanto sujetos sanos como en pacientes con enfermedad cardiaca. 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 conservar la función cardiaca adecuada.

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

Maleato de Timolol solución oftálmica, cuando se aplica tópicamente sobre el ojo, tiene la acción de reducir la presión intraocular elevada y normal, este o no acompañada por glaucoma. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo mayor en la patogénesis de pérdida del campo visual glaucomatoso. Mientras más alto sea 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 acción hipotensora ocular del maleato de timolol no se ha establecido claramente a la fecha. Los estudios de tonografía y fluorofotometría en el hombre sugieren que su acción predominante puede estar relacionada con la reducción en la formación acuosa. Sin embargo, en algunos estudios también se ha observado un ligero aumento en el flujo de salida.

Efectos Clínicos:

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

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

6. CONTRAINDICACIONES

Latanoprost-Maleato de timolol está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome de seno enfermo, bloqueo sinoatrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin control de marcapaso, insuficiencia cardíaca evidente, choque cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a latanoprost, maleato de timolol o a cualquier componente de este producto.

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

Este producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto. (Ver sección **Dosis y Vía de Administración**).

El perfil de seguridad ocular y sistémico 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 latanoprost y timolol, soluciones oftálmicas administradas concomitantemente.

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 estromales del iris, más que a un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende de manera concéntrica hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris de vuelven más café. El cambio en el color del iris es leve en la mayoría de los casos y no puede ser detectado clínicamente. El aumento en la pigmentación del iris en uno o ambos ojos se ha documentado predominantemente en pacientes que tienen iris de color mezclado que contienen el color café en la línea base. Ni el nevo 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 malla trabecular o en cualquier otra parte en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris durante cinco años, no hubo evidencia de eventos adversos debido a la pigmentación aumentada aun 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 entre los pacientes independientemente del desarrollo de la 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 deberán ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse.

El inicio de la pigmentación aumentada 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 velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y es estable a los cinco años. Los efectos de la pigmentación aumentada 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 cuando se descontinúa el tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

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

Cambios en 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 sin dirección de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al descontinuar 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 factores de riesgo conocidos para 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 en glaucoma de ángulo abierto de 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 debe ser usado con precaución en pacientes con historia de queratitis herpética y debe evitarse en casos de queratitis por herpes simplex activo y en pacientes con historia de queratitis herpética recurrente específicamente asociada con análogos de la prostaglandina.

La toxicidad ocular así como la sistémica de latanoprost ha sido investigada en varias especies animales. Generalmente, latanoprost es bien tolerado con un margen de seguridad entre la dosis ocular clínica 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 de manera intravenosa a monos no anestesiados ha mostrado aumentar la frecuencia respiratoria probablemente reflejando broncoconstricción de corta duración. En monos, se realizó una infusión intravenosa de latanoprost en dosis de hasta 500 mcg/kg sin efectos mayores 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 bien estos son 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 latanoprost, 6 microgramos/ ojo/día, también ha mostrado inducir fisura palpebral aumentada. Este efecto es reversible y ocurre a dosis por arriba del nivel de dosis clínica. El efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost no afectó la cura de lesiones de la córnea en el ojo del conejo, mientras que timolol inhibió el proceso en el ojo del conejo y el simio cuando se administró más de una vez al día.

Maleato de Timolol:

Reacciones cardiovasculares y respiratorias

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

Debido al efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los beta-bloqueadores deben ser administrados con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Pacientes con molestias / trastornos severos de la circulación periférica (como forma severa de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud)

El maleato de timolol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Se deberá considerar un retiro gradual de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor. Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos deterioran la capacidad del corazón para responder al estímulo de reflejo mediado beta-adrenérgicamente, que puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Se ha reportado hipotensión severa prolongada durante la anestesia y la dificultad para reiniciar y mantener los latidos del corazón. Durante la cirugía, los efectos de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ser invertidos por dosis suficientes de agonistas adrenérgicos.

Las preparaciones oftalmológicas beta bloqueadoras podrían bloquear los efectos del sistema beta-agonista, por ejemplo la adrenalina. Los anesthesiólogos deben ser informados cuando el paciente se encuentre recibiendo timolol.

Hipoglucemia

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

Hipertiroidismo

La terapia con agentes bloqueadores beta 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 bloqueadores beta adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopia o reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a exposición repetida con dichos alérgenos. Estos pueden no tener respuesta a las dosis normales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

Miastenia gravis

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

Desprendimiento coroidal y enfermedad de la córnea

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

Los beta bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad en los ojos. Los pacientes con enfermedad corneal deben tratarse con precaución.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir o Utilizar Máquinas

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizados estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Latanoprost-maleato de timolol se deberá administrar en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo fetal (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**).

Lactancia

El latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. El maleato de timolol ha sido detectado en la leche materna posterior a la administración oral u oftálmica. Debido al riesgo potencial de presentar reacciones adversas serias en infantes lactantes, la decisión de continuar el medicamento o continuar la lactancia tomando en cuenta la importancia para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Latanoprost - Maleato de Timolol:

Se han observado en los ensayos clínicos con latanoprost/ maleato de timolol las siguientes reacciones adversas.

Reacciones adversas Tabla 1: Latanoprost/Maleato de timolol

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Visión anormal, trastornos de la córnea, queratitis, conjuntivitis, trastorno de la conjuntiva, blefaritis, hipertriosis (cambios en las pestañas y vello del párpado, aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas), dolor ocular, fotofobia, irritación ocular, hiperemia ocular, hiperpigmentación del iris, errores de refracción
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea, enfermedad de la piel

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

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

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: Diabetes mellitus, hipercolesterolemia.

Trastornos Psiquiátricos: Depresión

Trastornos oculares: Cataratas, Defectos del campo visual

Trastornos del Tejido Musculo esquelético y Conectivo: Artritis.

Latanoprost:

Se han observado reacciones adversas adicionales en estudios clínicos y posteriores a la comercialización con el componente latanoprost.

Reacciones adversas Tabla 2: Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Queratitis herpética*
Trastornos del Sistema nervioso	Mareos*
Trastornos oculares	Edema macular incluyendo edema macular quístico*; erosión corneal*; queratitis punteada*; edema corneal*; uveítis*; iritis*; pseudopengifoide de la conjuntiva ocular*; triquiasis*; fotofobia*; irritación ocular (ardor, sensación de arenilla, escozor, sensación de cuerpo extraño y escozor); visión borrosa*; edema de los párpados; cambios en las pestañas y vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas)*; reacción cutánea localizada en los párpados*; quiste de iris*; cambios en el parpado y periorbitales resultando en la profundización del surco palpebral*; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados *
Trastornos cardiacos	Angina inestable*, angina*; palpitaciones*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Ataques agudos de asma*, agravamiento del asma*; asma*; disnea*;
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea; prurito*
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia*; artralgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho*

*RAM identificadas posterior a la comercialización.

Maleato de Timolol (Administración Ocular):

Se han observado reacciones adversas adicionales con el uso del componente maleato de timolol cuando su administración es ocular.

Reacciones Adversas Tabla 3: Maleato de Timolol (Administración Ocular)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema inmunológico	Signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxia; angioedema; urticaria; prurito; erupción cutánea localizada y generalizada
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Síntomas enmascarados de hipoglucemia en pacientes diabéticos; anorexia
Trastornos Psiquiátricos	Cambios de comportamiento y trastornos psíquicos incluyendo, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, pérdida de memoria; insomnio; depresión; pesadillas

Reacciones Adversas Tabla 3: Maleato de Timolol (Administración Ocular)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema nervioso	Accidente cerebro-vascular; isquemia cerebral; mareo; aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis; parestesia; somnolencia; dolor de cabeza; síncope
Trastornos oculares	Edema macular cistoide; desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración; erosión corneal; queratitis; diplopía; disminución de la sensibilidad corneal; signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, escozor, picor, lagrimeo, enrojecimiento); sequedad ocular; ptosis; blefaritis; alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos; visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Paro cardíaco; falla cardíaca; bloqueo cardíaco; bloqueo auriculoventricular; insuficiencia cardíaca congestiva; empeoramiento de angina de pecho; arritmia; bradicardia; palpitación
Trastornos vasculares	Claudicación; manos y pies fríos; hipotensión; fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Insuficiencia respiratoria; edema pulmonar; broncoespasmo (predomina en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente); tos; disnea; congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Fibrosis retroperitoneal; dolor abdominal; vómito; diarrea; sequedad bucal; disgeusia; dispepsia; náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea; erupción psoriasisiforme; pseudopenfigoide; exacerbación de la psoriasis; alopecia
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, lupus eritematoso sistémico
Trastorno del Sistema reproductivo y de las mamas	Disfunción sexual; disminución de la libido; impotencia; enfermedad de Peyronie
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho; edema; astenia; fatiga

Se han reportado reacciones adversas con el uso de gotas oculares que contienen buffers fosfato.

Se ha informado sobre casos de calcificación corneal, muy raramente, asociados con el uso de gotas oculares que contienen fosfatos en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de bloqueo beta sistémico pueden ser potencializados con la administración latanoprost/maleato de timolol en pacientes que están recibiendo 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 de la 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 maleato de timolol se administra con epinefrina.

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

- Bloqueadores de canal de calcio
- Fármacos que agotan la catecolamina o agentes bloqueadores beta adrenérgicos
- Antiarrítmicos (incluyendo amiodarona)
- Glicósidos digitálicos.
- Guanetidina

Se ha reportado bloqueo beta sistémico potenciado (ej., disminución del ritmo cardiaco, depresión), durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El análisis total de las muestras de laboratorio no mostró ningún cambio clínico significativo en ninguno de los parámetros durante 6 meses de tratamiento con latanoprost. En los tres estudios de 6 meses con una casuística total de 460 pacientes, se reportaron 10 efectos adversos en pacientes con latanoprost y 14 en pacientes con timolol, se debieron a cambios en los valores de laboratorio de enzimas hepáticas incrementadas, bilirrubina incrementada, hemoglobina disminuida, hematuria/proteinuria, trombocitopenia, glucosuria. Ninguno de estos resultados de las pruebas ocasionaron una suspensión del tratamiento y los números son demasiados pequeños para sacar alguna conclusión definitiva con respecto a cualquier relación con el tratamiento.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

En los estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad realizados con cada uno de los componentes no se observaron riesgos especiales para los humanos

Latanoprost

Carcinogénesis:

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fueron negativos.

Mutagénesis:

Latanoprost fue negativo en pruebas de mutación inversa en bacterias, mutación de genes en linfoma de ratón y prueba de micronúcleo de ratón. Se observaron aberraciones de cromosomas *in vitro* con linfocitos humanos. Se observaron efectos similares con prostaglandinas F_{2α}, una prostaglandina que ocurre naturalmente, que indican que este es un efecto de la clase.

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 cualquier efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. En el estudio 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 embrioletales en conejos a dosis de 5 microgramos/kg/día y mayores. Latanoprost ha mostrado causar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por mayores incidencias de resorción tardía y aborto y menor peso fetal cuando se administra 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 duración se administró Maleato de Timolol oral a ratas, presentando un incremento significativamente estadístico en la incidencia de feocromocitoma en ratas machos, administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 42,000 veces la exposición sistémica presentada

posterior a la administración oftálmica de la dosis máxima recomendada en humanos). No se observaron diferencias similares en ratas que recibieron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14, 000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

En un estudio oral de por vida en ratones, hubo un aumento estadístico en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinoma mamario en ratones hembras a dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente 71,000 veces la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de latanoprost), pero no se presentaron a dosis de 5 a 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 o 7,000 veces respectivamente la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de latanoprost). En un estudio posterior en ratones hembra, donde los exámenes postmortem se limitaron al útero y a los pulmones, se observó de nuevo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares a una dosis de 500 mg/kg/día.

El incremento en la incidencia de los adenomas mamaros fue asociada con la elevación de los niveles séricos de prolactina que ocurren en ratones hembras a las que se les administró de manera oral maleato de timolol a dosis de 500 mg/kg/día, pero no se presentó a las dosis de 5 o 50 mg/kg/día. Una mayor incidencia de adenocarcinomas mamaros en roedores ha sido asociada con la administración de otros agentes terapéuticos que elevan la prolactina en el suero, pero no se ha establecido una correlación entre los niveles de prolactina en el suero y los tumores mamaros en humanos.

Mutagénesis

El maleato de timolol estuvo desprovisto de potencial mutagénico cuando fue probado *in vivo* (ratones) en pruebas micronucleares, ensayos citogénicos (dosis por arriba de 800 mg/kg) e *in vitro* en un ensayo de transformación neoplásica celular (por arriba de 100 mcg/mL). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de maleato de timolol utilizadas, 5,000 o 10,000 mcg/placa, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de revertientes observados con la cepa de ensayo TA100 (en siete análisis repetidos), pero no en las tres cepas restantes. En los ensayos con la cepa de ensayo TA100, no se observó una relación consistente dosis-respuesta y la razón de la prueba de reversiones de control no llegó a 2. Una razón de 2 es considerada usualmente el criterio para una prueba de Ames positiva.

Daño en la fertilidad

Latanoprost no ha demostrado tener ningún efecto en la fertilidad de machos o hembras en estudios en ratas. Estudios sobre reproducción y fertilidad de maleato de timolol en ratas no reportaron efectos adversos en la fertilidad de machos o hembras a dosis de hasta 21,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

Teratogenicidad

Estudios de teratogenicidad en ratas, ratones y conejos a dosis de 50 mg/kg/día. (7000 veces la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de latanoprost), no mostraron evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal retardada con esta dosis en ratas, no se reportaron efectos adversos en el desarrollo postnatal de las crías. Dosis de 1000 mg/kg/día (142,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, en este caso sin maternotoxicidad aparente.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

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

La dosis de latanoprost-maleato de timolol 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.

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.

Se deberán retirar los lentes de contacto antes de la instilación de las gotas de los ojos y se pueden volver a colocar después de quince minutos. (Ver sección **Precauciones Generales**).

Cuando se utiliza la oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados por 2 minutos, el sistema de absorción es reducido. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios y un aumento en la actividad local.

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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, mareo, fatiga, bochornos y sudoración. En pacientes con asma bronquial, no se indujo broncoconstricción por latanoprost cuando fue aplicado tópicamente en los ojos en una dosis de siete veces la dosis clínica de latanoprost.

Maleato de Timolol:

Ha habido reportes de sobredosis accidental con solución oftálmica de maleato de timolol que resulta en efectos sistémicos similares a aquellos observados con agentes bloqueadores beta adrenérgicos tales como mareo, cefalea, respiración acortada, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. (Ver sección **Reacciones secundarias y adversas**).

Un estudio de hemodiálisis *in vitro* demostró que timolol fue dializado rápidamente del plasma humano o de la sangre completa humana.

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

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con frasco gotero etiquetado con 2.5 mL (50 mcg/5 mg/mL), con sobretapa de garantía e instructivo anexo.

Caja de cartón con frasco gotero etiquetado con 2.5 mL (50 mcg/5 mg/mL), con anillo de garantía e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2 °C y 8 °C. No se congele. Protéjase de la luz.

Una vez abierto el frasco, deberá utilizarse el contenido dentro de las 10 semanas subsecuentes y conservarse a no más de 25 °C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre durante el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 368M2001 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415D022
Fecha de aprobación: 02-Enero-2017.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	07 Noviembre 2016
Médico que revisó y aprobó:	María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	3 Noviembre 2016
Referencia:	CDS versión 6.0 (01/SEP/16)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Xalacom[®]
Latanoprost/Timolol
Solución
50 mcg/ 6.83 mcg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xalacom[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Latanoprost/Timolol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada mL contiene:

<i>Latanoprost</i>	<i>50 mcg</i>
<i>Maleato de timolol equivalente a de timolol</i>	<i>6.83 mcg 5 mcg</i>
Vehículo cbp	<i>1 mL</i>

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, o hipertensión ocular que no tienen respuesta suficiente a agentes tópicos reductores de la PIO.

5. CONTRAINDICACIONES

Latanoprost-Maleato de timolol está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías aéreas, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome de seno enfermo, bloqueo sinoatrial, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin control de marcapaso, insuficiencia cardiaca evidente, choque cardiogénico.
- Hipersensibilidad conocida a latanoprost, maleato de timolol o a cualquier componente de este producto.

6. PRECAUCIONES GENERALES

General

Este producto contiene cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto. (Ver sección **Dosis y Vía de Administración**).

El perfil de seguridad ocular y sistémico 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 latanoprost y timolol, soluciones oftálmicas administradas concomitantemente.

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 estromales del iris, más que a un aumento en el número de melanocitos. Típicamente, la pigmentación café alrededor de la pupila se extiende de manera concéntrica hacia la periferia del iris y el iris completo, o partes del iris de vuelven más café. El cambio en el color del iris es leve en la mayoría de los casos y no puede ser detectado clínicamente. El aumento en la pigmentación del iris en uno o ambos ojos se ha documentado predominantemente en pacientes que tienen iris de color mezclado que contienen el color café en la línea base. Ni el nevo 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 malla trabecular o en cualquier otra parte en la cámara anterior.

En un estudio clínico diseñado para evaluar la pigmentación del iris durante cinco años, no hubo evidencia de eventos adversos debido a la pigmentación aumentada aun 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 entre los pacientes independientemente del desarrollo de la 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 deberán ser examinados regularmente y, dependiendo de la situación clínica, el tratamiento puede suspenderse.

El inicio de la pigmentación aumentada 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 velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y es estable a los cinco años. Los efectos de la pigmentación aumentada 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 cuando se descontinúa el tratamiento, pero el cambio de color resultante puede ser permanente.

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

Cambios en 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 sin dirección de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al descontinuar 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 factores de riesgo conocidos para 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 en glaucoma de ángulo abierto de 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 debe ser usado con precaución en pacientes con historia de queratitis herpética y debe evitarse en casos de queratitis por herpes simplex activo y en pacientes con historia de queratitis herpética recurrente específicamente asociada con análogos de la prostaglandina.

La toxicidad ocular así como la sistémica de latanoprost ha sido investigada en varias especies animales. Generalmente, latanoprost es bien tolerado con un margen de seguridad entre la dosis ocular clínica 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 de manera intravenosa a monos no anestesiados ha mostrado aumentar la frecuencia respiratoria probablemente reflejando broncoconstricción de corta duración. En monos, se realizó una infusión intravenosa de latanoprost en dosis de hasta 500 mcg/kg sin efectos mayores 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 bien estos son 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 latanoprost, 6 microgramos/ojo/día, también ha mostrado inducir fisura palpebral aumentada. Este efecto es reversible y ocurre a dosis por arriba del nivel de dosis clínica. El efecto no se ha observado en humanos.

Latanoprost no afectó la cura de lesiones de la córnea en el ojo del conejo, mientras que timolol inhibió el proceso en el ojo del conejo y el simio cuando se administró más de una vez al día.

Maleato de Timolol:

Reacciones cardiovasculares y respiratorias

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

Debido al efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los beta-bloqueadores deben ser administrados con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Pacientes con molestias / trastornos severos de la circulación periférica (como forma severa de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud)

El maleato de timolol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC) y sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Se deberá considerar un retiro gradual de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor. Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos deterioran la capacidad del corazón para responder al estímulo de reflejo mediado beta-adrenérgicamente, que puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Se ha reportado hipotensión severa prolongada durante la anestesia y la dificultad para reiniciar y mantener los latidos del corazón. Durante la cirugía, los efectos de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ser invertidos por dosis suficientes de agonistas adrenérgicos.

Las preparaciones oftalmológicas beta bloqueadoras podrían bloquear los efectos del sistema beta-agonista, por ejemplo la adrenalina. Los anestesiólogos deben ser informados cuando el paciente se encuentre recibiendo timolol.

Hipoglucemia

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

Hipertiroidismo

La terapia con agentes bloqueadores beta 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 bloqueadores beta adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopia o reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a exposición repetida con dichos alérgenos. Estos pueden no tener respuesta a las dosis normales de epinefrina utilizadas para tratar reacciones anafilácticas.

Miastenia gravis

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

Desprendimiento coroidal y enfermedad de la córnea

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

Los beta bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad en los ojos. Los pacientes con enfermedad corneal deben tratarse con precaución.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir o Utilizar Máquinas

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizados estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Latanoprost-maleato de timolol se deberá administrar en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo fetal (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad**).

Lactancia

El latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. El maleato de timolol ha sido detectado en la leche materna posterior a la administración oral u oftálmica. Debido al riesgo potencial de presentar reacciones adversas serias en infantes lactantes, la decisión de continuar el medicamento o continuar la lactancia tomando en cuenta la importancia para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Latanoprost - Maleato de Timolol:

Se han observado en los ensayos clínicos con latanoprost/ maleato de timolol las siguientes reacciones adversas.

Reacciones adversas Tabla 1: Latanoprost/Maleato de timolol

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Visión anormal, trastornos de la córnea, queratitis, conjuntivitis, trastorno de la conjuntiva, blefaritis, hipertriosis (cambios en las pestañas y vello del párpado, aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas), dolor ocular, fotofobia, irritación ocular, hiperemia ocular, hiperpigmentación del iris, errores de refracción
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea, enfermedad de la piel

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

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

Trastornos del Metabolismo y Nutrición: Diabetes mellitus, hipercolesterolemia.

Trastornos Psiquiátricos: Depresión

Trastornos oculares: Cataratas, Defectos del campo visual

Trastornos del Tejido Musculo esquelético y Conectivo: Artritis.

Latanoprost:

Se han observado reacciones adversas adicionales en estudios clínicos y posteriores a la comercialización con el componente latanoprost.

Reacciones adversas Tabla 2: Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Queratitis herpética*
Trastornos del Sistema nervioso	Mareos*
Trastornos oculares	Edema macular incluyendo edema macular quístico*; erosión corneal*; queratitis punteada*; edema corneal*; uveítis*; iritis*; pseudopengifoide de la conjuntiva ocular*; triquiasis*; fotofobia*; irritación ocular (ardor, sensación de arenilla, escozor, sensación de cuerpo extraño y escozor); visión borrosa*; edema de los párpados; cambios en las pestañas y vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas)*; reacción cutánea localizada en los párpados*; quiste de iris*; cambios en el parpado y periorbitales resultando en la profundización del surco palpebral*; oscurecimiento de la piel palpebral de los párpados *
Trastornos cardiacos	Angina inestable*, angina*; palpitaciones*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Ataques agudos de asma*, agravamiento del asma*; asma*; disnea*;
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea; prurito*
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia*; artralgia*
Trastornos generales y alteraciones	Dolor de pecho*

Reacciones adversas Tabla 2: Latanoprost

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
en el lugar de administración	

*RAM identificadas posterior a la comercialización.

Maleato de Timolol (Administración Ocular):

Se han observado reacciones adversas adicionales con el uso del componente maleato de timolol cuando su administración es ocular.

Reacciones Adversas Tabla 3: Maleato de Timolol (Administración Ocular)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema inmunológico	Signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxia; angioedema; urticaria; prurito; erupción cutánea localizada y generalizada
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Síntomas enmascarados de hipoglucemia en pacientes diabéticos; anorexia
Trastornos Psiquiátricos	Cambios de comportamiento y trastornos psíquicos incluyendo, confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, pérdida de memoria; insomnio; depresión; pesadillas
Trastornos del Sistema nervioso	Accidente cerebro-vascular; isquemia cerebral; mareo; aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis; parestesia; somnolencia; dolor de cabeza; síncope
Trastornos oculares	Edema macular cistoide; desprendimiento coroideo después de la cirugía de filtración; erosión corneal; queratitis; diplopía; disminución de la sensibilidad corneal; signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, ardor, escozor, picor, lagrimeo, enrojecimiento); sequedad ocular; ptosis; blefaritis; alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos; visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Paro cardíaco; falla cardíaca; bloqueo cardíaco; bloqueo auriculoventricular; insuficiencia cardíaca congestiva; empeoramiento de angina de pecho; arritmia; bradicardia; palpitación
Trastornos vasculares	Claudicación; manos y pies fríos; hipotensión; fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Insuficiencia respiratoria; edema pulmonar; broncoespasmo (predomina en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente); tos; disnea; congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Fibrosis retroperitoneal; dolor abdominal; vómito; diarrea; sequedad bucal; disgeusia; dispepsia; náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea; erupción psoriasiforme; pseudopenfigoide; exacerbación de la psoriasis; alopecia
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, lupus eritematoso sistémico
Trastorno del Sistema reproductivo y de las mamas	Disfunción sexual; disminución de la libido; impotencia; enfermedad de Peyronie
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho; edema; astenia; fatiga

Se han reportado reacciones adversas con el uso de gotas oculares que contienen buffers fosfato.

Se ha informado sobre casos de calcificación corneal, muy raramente, asociados con el uso de gotas oculares que contienen fosfatos en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos de bloqueo beta sistémico pueden ser potencializados con la administración latanoprost/maleato de timolol en pacientes que están recibiendo 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 de la 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 maleato de timolol se administra con epinefrina.

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

- Bloqueadores de canal de calcio
- Fármacos que agotan la catecolamina o agentes bloqueadores beta adrenérgicos
- Antiarrítmicos (incluyendo amiodarona)
- Glicósidos digitálicos.
- Guanetidina

Se ha reportado bloqueo beta sistémico potenciado (ej., disminución del ritmo cardiaco, depresión), durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden aumentar el efecto hipoglucémico de agentes utilizados para tratar la diabetes. (Ver sección **Precauciones Generales - Maleato de Timolol**).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

En los estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad realizados con cada uno de los componentes no se observaron riesgos especiales para los humanos

Latanoprost

Carcinogénesis:

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fueron negativos.

Mutagénesis:

Latanoprost fue negativo en pruebas de mutación inversa en bacterias, mutación de genes en linfoma de ratón y prueba de micronúcleo de ratón. Se observaron aberraciones de cromosomas *in vitro* con linfocitos humanos. Se observaron efectos similares con prostaglandinas F_{2α}, una prostaglandina que ocurre naturalmente, que indican que este es un efecto de la clase.

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 cualquier efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en estudios animales. En el estudio 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 embrioletales en conejos a dosis de 5 microgramos/kg/día y mayores. Latanoprost ha mostrado causar toxicidad embriofetal en conejos caracterizada por

mayores incidencias de resorción tardía y aborto y menor peso fetal cuando se administra 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 duración se administró Maleato de Timolol oral a ratas, presentando un incremento significativamente estadístico en la incidencia de feocromocitoma en ratas machos, administrando 300 mg/kg/día (aproximadamente 42,000 veces la exposición sistémica presentada posterior a la administración oftálmica de la dosis máxima recomendada en humanos). No se observaron diferencias similares en ratas que recibieron dosis orales equivalentes a aproximadamente 14, 000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

En un estudio oral de por vida en ratones, hubo un aumento estadístico en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinoma mamario en ratones hembras a dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente 71,000 veces la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de latanoprost), pero no se presentaron a dosis de 5 a 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 o 7,000 veces respectivamente la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de latanoprost). En un estudio posterior en ratones hembra, donde los exámenes postmortem se limitaron al útero y a los pulmones, se observó de nuevo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares a una dosis de 500 mg/kg/día.

El incremento en la incidencia de los adenomas mamaros fue asociada con la elevación de los niveles séricos de prolactina que ocurren en ratones hembras a las que se les administró de manera oral maleato de timolol a dosis de 500 mg/kg/día, pero no se presentó a las dosis de 5 o 50 mg/kg/día. Una mayor incidencia de adenocarcinomas mamaros en roedores ha sido asociada con la administración de otros agentes terapéuticos que elevan la prolactina en el suero, pero no se ha establecido una correlación entre los niveles de prolactina en el suero y los tumores mamaros en humanos.

Mutagénesis

El maleato de timolol estuvo desprovisto de potencial mutagénico cuando fue probado *in vivo* (ratones) en pruebas micronucleares, ensayos citogénicos (dosis por arriba de 800 mg/kg) e *in vitro* en un ensayo de transformación neoplásica celular (por arriba de 100 mcg/mL). En las pruebas de Ames las concentraciones más altas de maleato de timolol utilizadas, 5,000 o 10,000 mcg/placa, fueron asociadas con elevaciones estadísticamente significativas de revertientes observados con la cepa de ensayo TA100 (en siete análisis repetidos), pero no en las tres cepas restantes. En los ensayos con la cepa de ensayo TA100, no se observó una relación consistente dosis-respuesta y la razón de la prueba de reversiones de control no llegó a 2. Una razón de 2 es considerada usualmente el criterio para una prueba de Ames positiva.

Daño en la fertilidad

Latanoprost no ha demostrado tener ningún efecto en la fertilidad de machos o hembras en estudios en ratas. Estudios sobre reproducción y fertilidad de maleato de timolol en ratas no reportaron efectos adversos en la fertilidad de machos o hembras a dosis de hasta 21,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

Teratogenicidad

Estudios de teratogenicidad en ratas, ratones y conejos a dosis de 50 mg/kg/día. (7000 veces la exposición sistémica posterior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos de latanoprost), no mostraron evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal retardada con esta dosis en ratas, no se reportaron efectos adversos en el desarrollo postnatal de las crías. Dosis de 1000 mg/kg/día (142,000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, en este caso sin maternotoxicidad aparente.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Uso en adultos (incluyendo adultos mayores):

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

La dosis de latanoprost-maleato de timolol 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.

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.

Se deberán retirar los lentes de contacto antes de la instilación de las gotas de los ojos y se pueden volver a colocar después de quince minutos. (Ver sección **Precauciones Generales**).

Cuando se utiliza la oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados por 2 minutos, el sistema de absorción es reducido. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios y un aumento en la actividad local.

Uso en niños:

No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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, mareo, fatiga, bochornos y sudoración. En pacientes con asma bronquial, no se indujo broncoconstricción por latanoprost cuando fue aplicado tópicamente en los ojos en una dosis de siete veces la dosis clínica de latanoprost.

Maleato de Timolol:

Ha habido reportes de sobredosis accidental con solución oftálmica de maleato de timolol que resulta en efectos sistémicos similares a aquellos observados con agentes bloqueadores beta adrenérgicos tales como mareo, cefalea, respiración acortada, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. (Ver sección **Reacciones secundarias y adversas**).

Un estudio de hemodiálisis *in vitro* demostró que timolol fue dializado rápidamente del plasma humano o de la sangre completa humana.

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

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con frasco gotero etiquetado con 2.5 mL (50 mcg/5 mg/mL), con sobretapa de garantía e instructivo anexo.

Caja de cartón con frasco gotero etiquetado con 2.5 mL (50 mcg/5 mg/mL), con anillo de garantía e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre durante el embarazo y lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 368M2001 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 163300415D022
Fecha de aprobación: 02-Enero-2017.

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	07 Noviembre 2016
Médico que revisó y aprobó:	María Luisa Almeida Reyna
Fecha de Aprobación:	3 Noviembre 2016
Referencia:	CDS versión 6.0 (01/SEP/16)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Precauciones Generales y Reacciones secundarias y adversas.