



**Xalatan®
(latanoprostá)**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Xalatan®

Nome genérico: latanoprostá

Forma farmacêutica e apresentações:

Xalatan® solução oftálmica estéril 50 mcg/mL (0,005%) em embalagem contendo frasco gotejador de 2,5 mL

USO ADULTO

USO OFTÁLMICO

Composição:

Cada mL da solução oftálmica estéril de Xalatan® contém 50 mcg de latanoprostá.

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico anidro, cloreto de benzalcônio e água para injetáveis.

Uma gota da solução contém aproximadamente 1,5 mcg de latanoprostá.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Xalatan® (latanoprostá) é indicado a pacientes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular (condições em que a pressão dentro dos olhos está aumentada).

Xalatan® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Após a abertura do frasco, o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por até 10 semanas.

O conteúdo do frasco é suficiente para a utilização por, pelo menos, 4 semanas.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Xalatan® deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício previsto justificar o risco potencial para o feto.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência de tratamento ou após o seu término.

A latanoprostá e seus metabólitos podem passar para o leite materno, portanto, Xalatan® deve ser usado com cautela por mulheres lactantes.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Xalatan® deve ser administrado preferencialmente à noite.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. USE APENAS A DOSE INDICADA PELO SEU MÉDICO. Se tiver que usar outros colírios, use-os com um intervalo de pelo menos 5 minutos após o uso de Xalatan®. Se você usa lentes de contato, retire suas lentes, pingue o colírio no(s) olho(s) e espere 15 minutos antes de recolocar as lentes.

Se você esquecer de usar seu colírio na hora habitual, não dobre o número de gotas na próxima aplicação, mas utilize-o assim que lembrar e, depois, continue utilizando o produto de acordo com a orientação de seu médico.

Este produto deve ser utilizado somente uma vez ao dia.

Para usar corretamente o produto, retire o lacre externo do frasco e desenrosque a tampa interna. Com o dedo indicador, puxe delicadamente a pálpebra inferior do olho afetado para baixo. Coloque a ponta do conta-gotas perto do olho e aperte cuidadosamente, para que caia uma gota dentro do olho. Se você pingar muitas gotas, pode ocorrer uma leve irritação. Recoloque a tampa interna no frasco.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Xalatan®.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Xalatan®, tais como: irritação ocular (sensação de queimação, areia,



prurido, picada e corpo estranho), blefarite, hiperemia conjuntival (olhos avermelhados), dor nos olhos, aumento de pigmentação da íris (alteração na coloração dos olhos), erosões epiteliais puntiformes transitórias, erupção cutânea, inchaço da pálpebra, tontura, dor de cabeça, inchaço e erosões da córnea, conjuntivite, irite/uveíte, ceratite, alterações da cor, comprimento, espessura e número dos cílios e lanugem, direcionamento dos cílios, inchaço macular, inchaço macular cistóide, escurecimento ou reações da pele da pálpebra, vista embaçada, asma, piora da asma, crises agudas de asma, dificuldade para respirar, dor muscular/juntas, dor no peito.

Se a parte colorida de seus olhos (íris) tiver cores mistas, por exemplo, azul-acastanhada, cinza-acastanhada, verde-acastanhada ou amarelo-acastanhada, poderá ocorrer uma alteração muito suave na cor do olho durante algum tempo. A íris poderá ficar mais castanha e parecer mais escura. Essa diferença na coloração do olho pode ser mais notável se você estiver tratando apenas um dos olhos.

Alterações evidentes na cor dos olhos são muito raras em pacientes com olhos coloridos “puros”, isto é, olhos azuis, verdes, cinzas e castanhos.

Como ocorre com outros colírios, caso sua visão fique embaçada quando você usar o colírio pela primeira vez, espere até que esse efeito passe antes de dirigir ou operar máquinas.

Xalatan® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a latanoprost ou a qualquer componente da fórmula.

Se Xalatan® for acidentalmente ingerido, procure seu médico.

Xalatan® não deve ser usado em crianças.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Xalatan® (latanoprost) é um análogo da prostaglandina F2 α , um agonista seletivo do receptor prostanóide FP, que reduz a pressão intra-ocular aumentando a drenagem do humor aquoso, principalmente através da via uveoescleral e também da malha trabecular. No homem, a redução da pressão intra-ocular se inicia cerca de 3 a 4 horas após a administração e o efeito máximo é alcançado após 8 a 12 horas. A redução da pressão é mantida por pelo menos 24 horas.

Estudos clínicos mostraram que a latanoprost não tem efeito significativo sobre a produção de humor aquoso, sobre a barreira hemato-humoral aquosa. A latanoprost não induziu extravasamento de fluoresceína no segmento posterior de olhos humanos pseudofácicos durante tratamento a curto prazo.

Não foram observados quaisquer efeitos farmacológicos significativos sobre o sistema cardiovascular e respiratório com doses clínicas de latanoprost.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A latanoprost é absorvida pela córnea onde o pró-fármaco do éster isopropílico é hidrolisado a forma ácida e torna-se biologicamente ativo. Estudos em humanos indicam que a concentração máxima no humor aquoso é alcançada cerca de 2 horas após administração tópica.

Distribuição

O volume de distribuição em humanos é $0,16 \pm 0,02$ L/kg. O ácido da latanoprost pode ser medido no humor aquoso durante as primeiras 4 horas após a administração local e no plasma somente durante a primeira hora.

Metabolismo

A latanoprost, um pró-fármaco do éster isopropílico, é hidrolisado por esterases presentes na córnea para o ácido biologicamente ativo. O ácido ativo de latanoprost alcança a circulação sistêmica e é principalmente metabolizado pelo fígado para os metabólitos 1,2-dinor e 1, 2, 3, 4-tetranor via β -oxidação de ácidos graxos.

Excreção

A eliminação do ácido da latanoprost do plasma humano é rápida ($t_{1/2} = 17$ min) após administração intravenosa e tópica. O *clearance* sistêmico é de aproximadamente 7 mL/min/kg. Após β -oxidação hepática, os metabólitos são eliminados principalmente por via renal. Aproximadamente 88% e 98% da dose administrada é recuperada na urina após administração tópica e intravenosa, respectivamente.



Dados de Segurança Pré-Clínicos

Efeitos Sistêmicos/Oculares

A toxicidade ocular, assim como a sistêmica de latanoprostá, foram investigadas em várias espécies animais. Geralmente, a latanoprostá é bem tolerada, com uma margem de segurança entre a dose clínica ocular e a toxicidade sistêmica de, no mínimo, 1.000 vezes. Altas doses de latanoprostá, aproximadamente 100 vezes a dose clínica/kg de peso corporal, administradas intravenosamente a macacos não anestesiados, aumentaram a frequência respiratória, refletindo provavelmente uma broncoconstrição de curta duração. Nos macacos, a latanoprostá foi infundida intravenosamente em doses de até 500 mcg/kg sem maiores efeitos sobre o sistema cardiovascular. Em estudos animais, a latanoprostá não demonstrou propriedades sensibilizantes.

Não foram detectados efeitos tóxicos nos olhos com doses de até 100 mcg/olho/dia em coelhos ou macacos (a dose clínica é aproximadamente 1,5 mcg/olho/dia). A latanoprostá não produziu efeitos, ou os produziu de modo desprezível sobre a circulação sanguínea intra-ocular quando utilizada com doses clínicas e estudada em macacos.

Em estudos de toxicidade ocular crônica, a administração de latanoprostá na dose de 6 mcg/olho/dia também mostrou induzir aumento da físsura palpebral. Esse efeito é reversível e ocorre com doses acima do nível da dose clínica. O efeito não foi observado em humanos.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos foram negativos.

Mutagenicidade

A latanoprostá foi negativa em testes de mutação reversa em bactérias, mutação genética em linfoma de camundongo e testes de micronúcleo de camundongo. Foram observadas aberrações cromossômicas *in vitro* com linfócitos humanos. Foram observados efeitos similares com prostaglandinas F_{2α}, uma prostaglandina que ocorre naturalmente e indica que este é um efeito de classe.

Estudos adicionais de mutagenicidade sobre a síntese de DNA não-esquematizada *in vitro/in vivo* em ratos foram negativos e indicam que a latanoprostá não tem potencial mutagênico.

Alterações na fertilidade

Não foi observado qualquer efeito sobre a fertilidade de machos e fêmeas em estudos com animais. No estudo de embriotoxicidade em ratos, não foi observada embriotoxicidade em doses intravenosas (5, 50 e 250 mcg/kg/dia) de latanoprostá. Contudo, a latanoprostá induziu efeitos letais em embriões de coelhos em doses iguais ou superiores a 5 mcg/kg/dia. Foi observado que a latanoprostá pode causar toxicidade embrio-fetal em coelhos caracterizado pelo aumento de incidências de aborto e reabsorção tardia e peso fetal reduzido quando administrado em doses intravenosas de aproximadamente 100 vezes a dose humana.

Teratogenicidade

Não foi detectado potencial teratogênico.



INDICAÇÕES

Xalatan® (latanoprost) é indicado para a redução da pressão intra-ocular (PIO) elevada em pacientes com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular.

CONTRA-INDICAÇÕES

Xalatan® (latanoprost) é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a latanoprost ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Xalatan® (latanoprost) contém cloreto de benzalcônio, que pode ser absorvido por lentes de contato (vide Posologia). As lentes de contato devem ser removidas antes da instilação do colírio e podem ser recolocadas após 15 minutos.

Ocular:

Xalatan® pode gradualmente aumentar o pigmento castanho da íris. A alteração da cor do olho é devido ao conteúdo aumentado de melanina nos melanócitos estromais da íris, ao invés do aumento no número de melanócitos. Tipicamente, a pigmentação castanha ao redor da pupila se difunde concentricamente em direção à periferia da íris e toda a íris, ou parte dela, pode ficar mais acastanhada. A alteração na cor da íris é leve na maioria dos casos e pode não ser clinicamente detectada. O aumento na pigmentação da íris em um ou ambos os olhos foi documentada predominantemente em pacientes com íris de cores mistas, que contenham a cor castanha como base. Nevos e lentigens da íris não foram afetados pelo tratamento. Não se observou acúmulo de pigmento na malha trabecular ou em outras partes da câmara anterior em estudos clínicos.

Em um estudo clínico destinado a avaliar a pigmentação da íris por mais de 5 anos, não houve evidências de conseqüências adversas devido ao aumento de pigmentação mesmo quando a administração de Xalatan® continuou. Estes resultados são consistentes com a experiência clínica pós-comercialização desde 1996. Além disto, a redução da PIO foi similar em pacientes independente do aumento da pigmentação da íris. Portanto, o tratamento com Xalatan® pode continuar em pacientes que desenvolveram aumento da pigmentação da íris. Estes pacientes devem ser examinados regularmente e dependendo da situação clínica, o tratamento pode ser interrompido.

O início do aumento da pigmentação da íris ocorre tipicamente dentro do primeiro ano de tratamento, raramente durante o segundo ou terceiro ano, e não foi observado após o quarto ano de tratamento. A taxa de progressão da pigmentação da íris diminui com o tempo e é estável por 5 anos. Os efeitos do aumento da pigmentação além dos 5 anos não foram avaliados. Durante os estudos clínicos, aumento no pigmento castanho da íris não foi observado após descontinuação do tratamento, mas a alteração da cor resultante pode ser permanente.

O escurecimento da pálpebra, que pode ser reversível, foi relatado com o uso de Xalatan®.



Xalatan® pode gradualmente alterar os cílios e a lanugem da pálpebra no olho tratado, estas alterações incluem aumento do comprimento, espessura, pigmentação e quantidade dos cílios e lanugem, e crescimento irregular dos cílios. Alterações dos cílios são reversíveis após descontinuação do tratamento.

Antes do tratamento ser instituído, os pacientes devem ser informados quanto à possibilidade de alteração na coloração dos olhos. O potencial para heterocromia existe para pacientes recebendo tratamento unilateral.

Durante o tratamento com Xalatan® foram relatados edema macular, incluindo edema macular cistóide. Estes relatos ocorreram principalmente em pacientes afácicos, pseudofácicos com ruptura da cápsula posterior do cristalino ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular. Xalatan® deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Após a interrupção do tratamento houve melhora na acuidade visual, utilizando-se em alguns casos tratamento simultâneo com medicamentos antiinflamatórios tópicos esteróides e não-esteróides.

Há experiência limitada com Xalatan® no tratamento de glaucoma inflamatório, neovascular ou congênito. Portanto, recomenda-se que Xalatan® seja utilizado com cuidado nessas condições até que se disponha de maiores dados nesse aspecto.

Uso em Crianças e Adolescentes

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

Uso durante a Gravidez

A latanoprostá mostrada causar toxicidade embrio-fetal em coelhos, caracterizada por aumento na incidência de reabsorção tardia, aborto e peso fetal reduzido quando administrada em doses intravenosas de, aproximadamente, 100 vezes a dose humana.

Xalatan® não aumenta a incidência espontânea de defeitos congênitos, mas tem efeitos farmacológicos prejudiciais potenciais em relação ao período da gravidez, para o feto ou neonato.

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Xalatan® deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício previsto justificar o risco potencial para o feto (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Uso durante a Lactação

A latanoprostá e seus metabólitos podem passar para o leite materno, portanto, Xalatan® deve ser utilizado com cautela em mulheres lactantes.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

A instilação de Xalatan® pode embaçar transitoriamente a visão. Até que isto seja resolvido, os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas.



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* mostraram que ocorre precipitação quando colírios contendo timerosal são misturados com Xalatan® (latanoprostá). Se tais produtos forem utilizados, o colírio deve ser administrado com um intervalo de, no mínimo, 5 minutos.

Um estudo clínico de 3 meses mostrou que o efeito redutor da pressão intra-ocular da latanoprostá é aditivo ao dos antagonistas beta-adrenérgicos (timolol). Outros estudos de curto prazo sugerem que o efeito de latanoprostá é aditivo ao dos agonistas adrenérgicos (dipivalilepinefrina), inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida) e, pelo menos parcialmente, ao dos agonistas colinérgicos (pilocarpina). No caso de terapia combinada, os colírios devem ser administrados com um intervalo mínimo de 5 minutos.

Houve relatos de elevações paradoxiais da PIO após administrações oftálmicas concomitantes de 2 prostaglandina análogas. Portanto, o uso de 2 ou mais prostaglandinas, análogos ou derivados não é recomendado.

Interações com outras medicações não foram investigadas.

REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos foram considerados relacionados ao fármaco:

Estudos clínicos:

Ocular: irritação ocular (sensação de queimação, areia, prurido, picada e corpo estranho), blefarite, hiperemia conjuntival, dor ocular, aumento de pigmentação da íris (vide “Advertências e Precauções”), erosões epiteliais puntiformes transitórias e edema de pálpebra.

Pele e tecido subcutâneo: rash cutâneo.

Experiência Pós-Comercialização

Os seguintes eventos também foram relatados:

Sistema nervoso: tontura e cefaléia.

Ocular: edema e erosões da córnea, conjuntivite, alteração nos cílios e lanugem da pálpebra (aumento do comprimento, espessura, pigmentação e número), irite/uveíte, ceratite, edema macular incluindo edema macular cistóide, cílios irregulares que podem causar irritação ocular, visão embaçada (vide “Advertências e Precauções”).

Sistema Respiratório: asma, agravamento da asma, crises agudas de asma e dispnéia.

Pele e tecido subcutâneo: escurecimento da pele da pálpebra, reação cutânea local na pálpebra.

Musculoesquelético e Tecido conjuntivo: dor muscular/articulação.

Geral: dor torácica não-específica.



POSOLOGIA

Uso em adultos (incluindo idosos)

A dose recomendada é 1 gota de Xalatan® (latanoprost) no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia. O efeito ótimo é obtido se o produto for administrado à noite.

A dose de Xalatan® não deve exceder 1 dose diária, uma vez que uma administração mais freqüente diminui o efeito redutor da pressão intra-ocular.

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve continuar normalmente com a próxima dose (vide “Advertências e Precauções”).

Xalatan® pode ser utilizado concomitantemente com outras classes de medicamentos oftálmicos tópicos para redução da PIO. Se outros medicamentos oftálmicos tópicos são utilizados, esses devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos.

Lentes de contato devem ser removidas antes da instilação da solução oftálmica e podem ser recolocadas após 15 minutos (vide “Advertências e Precauções – Geral”).

Cuidados especiais para armazenamento

Xalatan® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Após a abertura do frasco, o produto pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) por até 10 semanas.

SUPERDOSAGEM

Além da irritação ocular e hiperemia conjuntival, não são conhecidos outros efeitos adversos oculares no caso de superdosagem com Xalatan® (latanoprost).

Se Xalatan® for acidentalmente ingerido, as seguintes informações podem ser úteis: um frasco de 2,5 mL contém 125 mcg de latanoprost. Mais de 90% é metabolizado durante a primeira passagem pelo fígado. A infusão intravenosa de 3 mcg/kg em voluntários sadios não induziu sintomas, mas uma dose de 5,5-10 mcg/kg causou náuseas, dor abdominal, tontura, fadiga, ondas de calor e sudorese. Contudo, em pacientes com asma brônquica moderada, a latanoprost não induziu broncoconstrição, quando aplicada topicamente, por via oftálmica, em uma dose equivalente a 7 vezes a dose clínica (vide “Dados de Segurança Pré-Clínica – Efeitos Sistêmicos/Oculares”).

Se ocorrer superdosagem com Xalatan®, deve-se instituir tratamento sintomático.



PARTE IV

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

MS - 1.0216.0129

Farmacêutico Responsável: José Francisco Bomfim – CRF-SP nº 7009

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado e embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs – Bélgica

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

S.A.C. Linha Pfizer 0800-16-7575

XAT02