



combigan®

tartarato de brimonidina 0,2%
maleato de timolol 0,5%

FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO

Solução Oftálmica Estérel

Via de administração tópica ocular

Frasco plástico conta-gotas contendo 5ml ou 10ml de solução oftálmica estérel.

1 gota = 0,042 ml

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

SOLUÇÃO OFTÁLMICA

tartarato de Brimonidina (1)..... 2,0 mg

maleato de Timolol (2)..... 6,8 mg

Excipientes (3) q.s.p..... 1 ml

(1) equivalente a 0,13% de brimonidina como base livre.

(2) equivalente a 0,50% de timolol

(3) Cloreto de benzalcônio, fosfato monobásico de sódio, fosfato dibásico de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

COMBIGAN®(tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é uma associação medicamentosa, que contém duas substâncias que agem de modo diferente para reduzir a pressão aumentada nos olhos, em indivíduos com glaucoma ou hipertensão ocular. Após a aplicação do colírio, o medicamento começa a agir rapidamente, atingindo pico máximo de ação dentro de uma a duas horas. A redução significativa da pressão ocular pode ser mantida por períodos tão longos quanto 12 horas.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

COMBIGAN® é indicado para pacientes com glaucoma ou que apresentam pressão ocular aumentada e que podem correr risco de perder a visão. O produto tem a propriedade de reduzir a pressão ocular, de mantê-la em níveis normais, e evitar que ocorram as lesões nas estruturas oculares que levam à perda da visão.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

COMBIGAN® não pode ser usado em pessoas com:

- asma brônquica ou outras doenças do pulmão como a doença pulmonar obstrutiva crônica grave,
- doenças do coração como a bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, insuficiência cardíaca evidente, choque cardiogênico,
- pacientes em tratamento com medicamentos do tipo inibidores da monoamino-oxidase (IMAO),
- alergia a qualquer dos componentes da fórmula do produto.

Converse com o seu médico para esclarecer dúvidas a respeito das condições clínicas descritas acima.

Advertências

Assim como para muitos outros medicamentos de uso tópico ocular, as substâncias presentes nesta associação podem ser absorvidas e agir em outros locais do organismo além dos olhos. Assim, podem causar algumas reações indesejáveis que são observadas quando essas substâncias são administradas por via oral.

Por exemplo, após uso oral ou ocular de timolol, foram relatadas reações respiratórias graves e reações cardíacas. Em pessoas com asma brônquica foi relatado óbito por espasmo brônquico, e, em pessoas com insuficiência cardíaca, raramente, foi relatado óbito (ver CONTRA-INDICAÇÕES).

Em pessoas que apresentam outras doenças, como por exemplo, doenças cardíacas, determinadas reações de tipo alérgico, glaucoma de ângulo fechado, doenças musculares caracterizadas por fraqueza muscular, diabetes, bronquite crônica, enfisema e outras doenças pulmonares, algumas doenças da tireóide, mau funcionamento do fígado ou dos rins, pessoas que precisarem de grandes cirurgias, pessoas com mau funcionamento vascular cerebral, entre outras, o uso de COMBIGAN® requer cuidados especiais, que o seu médico saberá identificar.

Precauções

Você deve prestar atenção ao aplicar as gotas do colírio nos olhos e não encostar a ponta do frasco nos olhos ou ao redor dos olhos, nem em nenhuma outra superfície externa. O manuseio errado pode contaminar o colírio e causar infecções graves nos olhos que podem, inclusive, levar à perda da visão. Ocorreu infecção bacteriana dos olhos associada com o uso inadequado de frascos de colírios, que foram contaminados sem querer pelas pessoas. Procure imediatamente o seu médico para receber orientação adequada, se tiver algum traumatismo ou infecção, ou no caso de ser submetido a uma cirurgia nos olhos.

Interações medicamentosas

Informe o seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou substâncias mencionados a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e as substâncias que fazem parte da fórmula do COMBIGAN®:

- medicamentos para a pressão arterial ou coração: anti-hipertensivos, glicosídeos cardíacos ou digitálicos, beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio,
- medicamentos para doenças do sistema nervoso: depressores do sistema nervoso central, como, por exemplo, os antidepressivos, barbituratos, opiáceos e sedativos.
- medicamentos que contêm em sua fórmula a epinefrina, a clonidina, a quinidina ou a reserpina. Informe também o seu médico se costuma ingerir bebidas alcoólicas.

Restrições a grupos de risco

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião dentista se ocorrer gravidez ou se iniciar a amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária de 0 a 12 anos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

- COMBIGAN® é uma solução límpida de coloração amarelo-esverdeada.
- Você deve usar este medicamento exclusivamente nos olhos.
- A solução já vem pronta para uso. Não encoste a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.
- Você deve aplicar o número de gotas da dose recomendada pelo seu médico em um ou ambos os olhos. A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia.
- COMBIGAN® é um medicamento de uso contínuo, e a duração do tratamento deve ser estabelecida pelo seu médico.
- Se você usa lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, tire as lentes antes de aplicar o COMBIGAN®. Aguarde pelo menos 15 minutos para recolocar as lentes após a aplicação do colírio.
- Se você for utilizar COMBIGAN® concomitantemente com outros colírios, aguarde um intervalo de pelo 10 minutos entre a aplicação de cada medicamento.
- Feche bem o frasco depois de usar.
- **Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**
- **Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**
- **Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos realizados com COMBIGAN® a maioria das reações indesejáveis foi transitória e não apresentou gravidade exigindo a interrupção do tratamento. As reações adversas mais freqüentemente relatadas foram, em ordem decrescente de incidência: sensação de ardor nos olhos, vermelhidão nos olhos, sensação de pontada nos olhos, distúrbios visuais, coceira ou prurido nos olhos, cansaço, dor de cabeça, olhos secos, lacrimejamento contínuo, ferida ou erosão da córnea, vermelhidão nas pálpebras, secreção nos olhos, inflamação das pálpebras, secura da boca, inchaço ou edema nas pálpebras, conjuntivite alérgica, dor ocular, entre outras.

Avise o seu médico se aparecerem reações desagradáveis.

ATENÇÃO: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose com COMBIGAN® solução oftálmica em humanos.

A pessoa deve lavar bem os olhos com solução fisiológica, se usar uma dose maior do que a dose recomendada pelo médico, de modo intencional ou acidentalmente. Como podem aparecer as reações adversas descritas anteriormente, o médico deve ser consultado o mais rapidamente possível.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

O frasco de COMBIGAN® solução oftálmica, antes ou depois de aberto, deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Farmacodinâmica-Mecanismo de ação

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é uma solução de uso oftálmico, que reduz a pressão intra-ocular (PIO) pela redução da produção de humor aquoso e pelo aumento do fluxo de saída uveoescleral, apresentando, portanto, propriedades antiglaucomatosas. É constituída pela combinação de um agonista alfa-2-adrenoceptor seletivo, a brimonidina (ou L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinil idenoamino) quinoxalina), mais um agente bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos não seletivo, o timolol (ou, maleato de (-)-1-(terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)-oxi]-2-propanol). Essas substâncias são utilizadas individualmente para controlar a pressão intra-ocular em humanos.

A pressão intra-ocular (PIO) elevada representa o principal fator de risco na perda de campo visual no glaucoma. Quanto maior o nível de pressão intra-ocular, maior a possibilidade de danos ao nervo óptico e perda do campo visual. COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é uma associação de duas substâncias com propriedades redutoras da pressão intra-ocular (PIO) através de mecanismos distintos. Tanto a brimonidina quanto o timolol apresentam um rápido início de ação, com efeito hipotensor ocular de pico observado em duas horas após a administração para a brimonidina e uma a duas horas para o timolol. A redução significativa da pressão ocular pode ser mantida por períodos tão longos quanto 12 horas para a brimonidina e 24 horas para o timolol.

A brimonidina é um potente agonista do receptor alfa-2-adrenérgico, que em estudos funcionais e de ligação com receptores radioativos é aproximadamente 1000 vezes mais seletiva para o adrenoceptor alfa-2 do que para o adrenoceptor alfa-1. As afinidades nos adrenoceptores humanos alfa-1 e alfa-2 são ~2000 nM e ~2 nM, respectivamente. Esta seletividade resulta em ausência de midríase e ausência de vasoconstrição em microvasos relacionados com enxertos retinianos humanos. Estudos fluorofotométricos realizados em animais e em humanos sugerem que o tartarato de brimonidina apresenta um duplo mecanismo de ação: reduz a pressão intra ocular por reduzir a produção do humor aquoso e aumentar o fluxo de saída uveoescleral não dependente da pressão.

O timolol é um agente bloqueador dos receptores beta1 e beta2 adrenérgicos (não seletivo), que se combina de modo reversível com uma parte da membrana celular, o receptor beta-adrenérgico, e assim, inibe a resposta biológica usual que ocorre com a estimulação desse receptor. Este antagonismo competitivo bloqueia a estimulação dos receptores beta-adrenérgicos por catecolaminas que apresentam atividade beta-adrenérgica estimulante (agonista), sejam elas originárias de uma fonte endógena ou exógena. A reversão deste bloqueio pode ser acompanhada pelo aumento das concentrações do agonista, que produzirá a restauração da resposta biológica usual.

O mecanismo de ação exato do maleato de timolol na redução da pressão intra-ocular ainda não está totalmente esclarecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos de tonografia tenham indicado que sua ação predominante pode estar relacionada com redução da formação de humor aquoso. A solução oftálmica de timolol a 0,5%, um beta-bloqueador não seletivo, reduz a PIO por diminuir a produção de humor aquoso.

A administração tópica da solução oftálmica de brimonidina 0,2% diminui a pressão intra-ocular com mínimo efeito sobre os parâmetros cardiovasculares. A brimonidina 0,2% não apresenta efeitos sobre a função pulmonar ou taquicardia induzida por exercícios. Os efeitos cardiovasculares da brimonidina 0,2% durante o exercício em voluntários sadios se mostraram limitados a uma leve supressão da pressão arterial sistólica, que foi clinicamente irrelevante, durante o período de recuperação após teste em esteira. O timolol é um bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca significativa, atividade de depressão direta do miocárdio, ou atividade anestésica local (estabilizador de membrana).

Foi demonstrado em estudos experimentais em animais que a brimonidina apresenta uma atividade neuroprotetora potencial em animais nos quais a retina e o nervo óptico foram danificados. A brimonidina aumentou a sobrevivência e a função das células ganglionares retinianas do rato após dano mecânico calibrado do nervo óptico. Em um outro modelo de estudo, a brimonidina melhorou o dano fotorreceptor induzido por 7 dias de exposição constante à luz. A sobrevivência das células fotorreceptoras foi aumentada pelo tartarato de brimonidina a 0,2% de modo dependente da dose. Em outro modelo animal, a brimonidina protegeu a estrutura interna e a função da retina contra danos isquêmicos devidos a pressão aguda induzida. O tartarato de brimonidina a 0,2% preservou a onda ERG-b (um índice de neuroproteção) após ser injetada por via intraperitoneal em ratos. Os índices de recuperação da onda ERG-b que normalizaram para onda ERG-a foram de 87% no grupo de tratamento que recebeu 1 mg/kg de brimonidina, de 59% no grupo que recebeu 0,5 mg/kg, 31% no grupo que recebeu 0,1 mg/kg, em comparação com 15% no grupo controle. Sete e dez dias de aplicação tópica duas vezes ao dia de brimonidina preservaram significativamente a onda ERG-b normalizada em mais de 40%.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas da brimonidina e timolol foram determinadas em um estudo cruzado completo, envolvendo 16 voluntários sadios tratados com COMBIGAN® e ALPHAGAN® 0,2% (solução oftálmica de tartarato de brimonidina), ou TIMOPTIC® (solução oftálmica USP 0,5% de maleato de timolol), em duas administrações ao dia, durante sete dias, em três períodos. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre a ASC da brimonidina ou do timolol da associação presente no COMBIGAN® e das substâncias isoladamente, em monoterapia. Os valores da C_{max} plasmática média de brimonidina nos grupos tratados com COMBIGAN® e ALPHAGAN® 0,2% (solução oftálmica de tartarato de brimonidina) foram 0,0327 ± 0,015 (média ± DP, N=15) e 0,0347 ± 0,0226 ng/ml (N=16), respectivamente, indicando ausência de diferença aparente. Os valores da C_{max} plasmática média de timolol nos grupos tratados com COMBIGAN® e timolol 0,5% foram 0,406 ± 0,216 (média ± DP, N=15) e 0,507 ± 0,269 ng/ml (N=14). Embora a C_{max} do timolol tenha sido aproximadamente 20% mais baixa no grupo tratado com COMBIGAN®, esta diferença não foi estatisticamente significativa. (p=0,088).

Após a aplicação ocular de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) em voluntários sadios, a meia vida sistêmica aparente foi de 7 horas.

A monitoração terapêutica do medicamento foi realizada em estudos clínicos de Fase III. As concentrações plasmáticas da brimonidina e timolol do grupo que recebeu COMBIGAN® duas vezes ao dia foram 15-49% mais baixas do que os respectivos valores em monoterapia. No caso da brimonidina, a diferença parece ser devida à administração de COMBIGAN® duas vezes ao dia e de ALPHAGAN® três vezes ao dia.

As concentrações plasmáticas mais baixas de timolol observadas com COMBIGAN® em comparação com timolol 0,5% resultaram de absorção sistêmica mais lenta do timolol aparentemente devida à baixa concentração de cloreto de benzalcônio na fórmula do COMBIGAN® e não uma interação entre substâncias (brimonidina-timolol).

Esses resultados de absorção sistêmica do medicamento tópico COMBIGAN® em comparação com os tratamentos em monoterapia são consistentes com o perfil mais favorável de segurança observado na comparação com ALPHAGAN® três vezes ao dia, e a segurança comparável quando COMBIGAN® foi comparado com o timolol duas vezes ao dia.

A brimonidina foi absorvida sistemicamente em indivíduos jovens e em idosos após instilação ocular de tartarato de brimonidina a 0,2%. Entretanto, as concentrações no plasma foram baixas e a substância foi eliminada rapidamente da circulação sistêmica. As concentrações plasmáticas de pico foram atingidas dentro de 1-4 horas após a administração com um T_{max} médio de 2 horas. A meia vida aparente da brimonidina na circulação sistêmica foi em média de aproximadamente 3 horas após a administração ocular em dose única ou múltipla. A C_{max} plasmática média da brimonidina foi de 0,0413 ng/ml para jovens e 0,0524 ng/ml para idosos após dose única. Após administração de duas doses ao dia durante 10 dias, a C_{max} plasmática média da brimonidina foi de 0,0585 ng/ml. A absorção e a eliminação sistêmicas não foram afetadas pela idade, bem como não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no plasma com relação à C_{max}, a meia-vida e à ASC da brimonidina.

Após administração tópica em humanos, a brimonidina apresenta ligação de aproximadamente 29% às proteínas plasmáticas. A proporção sangue-plasma da radioatividade total foi aproximadamente 1 após a administração oral de brimonidina-C¹⁴.

A brimonidina não é metabolizada extensamente no olho humano, mas é extensamente metabolizada sistemicamente em humanos. A metabolização ocorre principalmente no fígado, mais provavelmente pelo citocromo P450 e aldeído oxidase.

As principais vias metabólicas da brimonidina são a oxidação do carbono alfa da parte quinoxalina em derivado quinoxalino-2,3-diona e a quebra oxidativa do anel imidazolina em arilguanidina. Os metabólitos quinoxálicos são posteriormente metabolizados por glucoronidação.

Após administração oral, a brimonidina e seus metabólitos são rapidamente eliminados da circulação sistêmica por excreção urinária em animais e humanos. Uma pequena fração da dose foi excretada inalterada na urina. Aproximadamente 87% da dose radioativa administrada oralmente foi eliminada em humanos dentro de 120 horas, sendo 74% encontrados na urina. A rápida eliminação pelo metabolismo sistêmico em metabólitos polares parece limitar a distribuição tissular e exposição corporal à brimonidina.

A exposição sistêmica ao timolol após administração oral em humanos foi bem caracterizada. O timolol administrado por via oral é rapidamente e quase completamente absorvido (~ 90% de biodisponibilidade). Concentrações plasmáticas detectáveis de timolol ocorrem dentro de meia hora após a administração e as concentrações plasmáticas de pico ocorrem em cerca de uma a duas horas após a administração. A meia vida de eliminação aparente do timolol no plasma é de 4 horas. A meia vida é essencialmente inalterada em pacientes com insuficiência renal moderada.

O timolol é metabolizado parcialmente no fígado e o timolol e seus metabólitos são excretados pelos rins. O timolol não se liga extensamente às proteínas plasmáticas (~ 60%). Após administração oral, o timolol sofre a um moderado metabolismo de primeira passagem (~ 50%). Apenas uma pequena quantidade da substância inalterada aparece na urina, juntamente com seus metabólitos após administração oral.

Farmacocinética animal:

A brimonidina e o timolol são rapidamente absorvidos após instilação tópica de dose única ou doses múltiplas de soluções oftálmicas em coelhos ou macacos. As concentrações tissulares de pico geralmente são atingidas dentro de 1 hora após a instilação. Um estudo sobre distribuição ocular da substância marcada radiativamente em coelhos brancos indicou um perfil de distribuição ocular semelhante para a brimonidina-C¹⁴ presente na associação em COMBIGAN® e no tartarato de brimonidina 0,2% isolado, bem como um perfil de distribuição ocular semelhante para o timolol-H³ de COMBIGAN® e timolol 0,5% isoladamente. Tanto o timolol quanto a brimonidina são distribuídos a todas as partes do olho sendo que concentrações relativamente elevadas das substâncias são observadas na córnea, conjuntiva, íris, corpo ciliar e humor aquoso após administração de COMBIGAN®.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Com o tartarato de brimonidina, não foram observados efeitos carcinogênicos em camundongos ou ratos após estudo de 21 meses e de 24 meses, respectivamente. Nesses estudos, a administração de tartarato de brimonidina através da dieta, em doses de até 2,5 mg/kg/dia em camundongos e de 1,0 mg/kg/dia em ratos, atingiu 150 e 210 vezes, respectivamente, a concentração plasmática C_{max} da substância observada após administração em humanos, tratados com uma gota de COMBIGAN® em ambos os olhos, duas vezes ao dia.

Em um estudo de dois anos sobre o maleato de timolol administrado por via oral em ratos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de feocromocitomas adrenais em ratos machos que receberam 300 mg/kg/dia (aproximadamente 25.000 vezes maior que a exposição sistêmica após dose oftálmica diária recomendada em humanos). Diferenças semelhantes não foram observadas em ratos recebendo doses orais equivalentes a aproximadamente 8.300 vezes a dose oftálmica máxima recomendada para humanos.

Em um estudo de sobrevida em camundongos, houve aumentos estatisticamente significativos na incidência de tumores pulmonares benignos e malignos, pólipos uterinos benignos e adenocarcinomas mamários em camundongos fêmea recebendo 500 mg/kg/dia (aproximadamente 42.000 vezes maior do que exposição sistêmica após administração de COMBIGAN® na dose oftálmica recomendada para humanos). Em um estudo subsequente em camundongos fêmea, no qual

o exame pós-morte foi limitado ao útero e pulmões, foi novamente observado um aumento estatisticamente significativo na incidência de tumores pulmonares com a dose de 500 mg/kg/dia.

A ocorrência aumentada de adenocarcinomas mamários foi associada com elevações na prolactina sérica, a qual ocorreu em camundongos fêmea recebendo timolol por via oral na dose de 500mg/kg/dia, mas não com as doses de 5 ou 50 mg/kg/dia. Tem sido observado um aumento da incidência de adenocarcinomas mamários em roedores, associado com a administração de vários outros agentes terapêuticos que aumentam os níveis de prolactina, mas a correlação entre os níveis de prolactina e tumores mamários em humanos não foi estabelecida. Além disso, em mulheres adultas que receberam doses orais de até 60 mg de maleato de timolol (que é a dose máxima recomendada em humanos), não houve alterações clinicamente relevantes da prolactina sérica.

O tartarato de brimonidina não foi mutagênico ou clastogênico em uma série de estudos *in vitro* e *in vivo*, incluindo o teste de reversão bacteriana de Ames, a avaliação de aberrações cromossômicas em células de ovário de hamster chinês, em avaliação mediada por hospedeiro em camundongos CD-1, em avaliação citogenética em camundongos CD-1 e avaliação letal dominante em camundongos CD-1.

O maleato de timolol foi desprovido de potencial mutagênico quando testado *in vivo* (camundongo) no teste de avaliação micronuclear e citogenética (doses até 800 mg/kg) e *in vitro* em avaliação de transformação de célula neoplásica (até 100 µg/ml). Nos testes de Ames as concentrações empregadas de timolol mais elevadas, de 5.000 ou 10.000 µg/placa foram associadas com elevações estatisticamente significativas de reversores observadas com as cepas de teste TA 100 (em sete avaliações de replicação), mas não nas três cepas restantes. Nas avaliações com a cepa de teste TA 100, não foi observada uma relação dose-resposta consistente, e a proporção de reversores de teste em relação aos controles não atingiu 2. A proporção de 2 usualmente é considerada como o critério para um teste Ames positivo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%).^{1, 2, 3, 4} Um estudo de Fase II de 7 dias (N=73), com administração do medicamento duas vezes ao dia, comparou sua eficácia, segurança e tolerabilidade com a de uma solução oftálmica de tartarato de brimonidina 0,2%, administrada três vezes ao dia e timolol a 0,5% administrado duas vezes ao dia, ambos durante 7 dias. O estudo demonstrou que a administração em curto prazo de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) foi bem tolerada com um perfil de segurança semelhante ao das substâncias isoladas, e proporcionou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante da pressão intra-ocular de até 7,8 mm Hg em relação ao basal em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular.¹

Foram realizados dois estudos clínicos com duração de três meses e extensão para um ano (N=1.159) para avaliar a eficácia e segurança de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) administrado duas vezes ao dia comparado com a brimonidina administrada três vezes ao dia e timolol administrado duas vezes ao dia em pacientes com glaucoma e hipertensão ocular.^{3, 4} A análise dos resultados indicou que COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) proporcionou controle diurno da PIO consistente, sendo superior ao timolol e à brimonidina na redução da PIO elevada em pacientes com glaucoma e hipertensão ocular. Adicionalmente, COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) administrado duas vezes ao dia apresentou um perfil de segurança favorável que foi comparável ao do timolol duas vezes ao dia e melhor do que a brimonidina administrada três vezes ao dia.^{3, 4}

A eficácia de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) foi avaliada em comparação com os dois componentes da associação separadamente, através de três análises de pressão alvo: comparação da capacidade de reduzir a PIO durante o tratamento para as categorias de <14 mmHg, 14 a 17,5 mmHg e >17,5 mmHg; comparação da capacidade de atingir a pressão alvo de < 18 mmHg, e comparação da capacidade de reduzir a PIO em mais de 20% em relação ao basal (baseado nas normas da Academia Americana de Oftalmologia, nas quais a redução de 20% em relação ao basal é considerada clinicamente significativa; *Preferred Practice Pattern, 2000*).

Na primeira análise de pressão alvo, a distribuição dos pacientes em relação às categorias de PIO de <14 mmHg, 14 a 17,5 mmHg e >17,5 mmHg, favoreceu COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) em relação a cada uma das monoterapias com os componentes da associação, com maior mudança estatisticamente significativa para as categorias de PIO mais baixa no grupo tratado com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) do que nos grupos tratados com brimonidina ou com timolol (p<0,001).

A segunda análise de pressão alvo demonstrou que o tratamento com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) reduziu a PIO para menos de 18 mmHg em maior porcentagem de pacientes do que o tratamento com brimonidina ou com timolol (p≤0,015).

Na terceira análise, o tratamento com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) também reduziu a PIO mais de 20% em relação ao basal em maior porcentagem de pacientes do que os tratamentos com brimonidina ou com timolol (p≤0,035).

3. INDICAÇÕES

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é indicado para reduzir a pressão intra-ocular elevada em pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto ou hipertensão ocular, que não respondem satisfatoriamente à monoterapia de redução da PIO, e quando o uso de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é considerado apropriado.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é contra-indicado em pacientes com: asma brônquica,

antecedentes de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, insuficiência cardíaca evidente, choque cardiogênico, pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAO), hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula do produto.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação: manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e proteger da luz.

Manuseio e aplicação: a solução já vem pronta para uso. Para evitar contaminação, não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer. Aplicar o número de gotas da dose recomendada em um ou ambos os olhos. COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes de contato hidrofílicas. Os pacientes devem ser instruídos a aguardar pelo menos 15 minutos para recolocar as lentes após a administração do colírio. Fechar bem o frasco depois de usar. Se COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) for utilizado concomitantemente com outros medicamentos de aplicação tópica ocular, os produtos devem ser administrados com intervalos de pelo menos 10 minutos entre as aplicações.

Via de administração: tópica oftálmica.

6. POSOLOGIA

A dose recomendada é de 1 gota no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia (com intervalo aproximado de 12 horas entre as doses).

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) é solução de uso tópico, exclusivamente oftálmico, sendo medicamento de uso contínuo.

7. ADVERTÊNCIAS

Na presença de sinais de reações graves de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido. Assim como para muitos outros medicamentos de uso tópico oftálmico, adverte-se que as substâncias presentes nesta associação podem ser absorvidas sistemicamente.

As mesmas reações adversas encontradas com a administração sistêmica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer com a administração tópica. Por exemplo, foram relatados após administração sistêmica ou oftálmica de timolol, reações respiratórias graves e reações cardíacas, incluindo óbito por broncoespasmo em pacientes com asma brônquica, e, raramente óbito em associação com insuficiência cardíaca, (ver CONTRA-INDICAÇÕES).

Cardíacas: Insuficiência cardíaca: por causa da presença do timolol na fórmula, a insuficiência cardíaca deve ser controlada adequadamente antes de iniciar o tratamento com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%). Em pacientes com história de doença cardíaca grave, devem-se procurar sinais de insuficiência cardíaca e verificar a frequência do pulso. Recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares graves.

Pâncreas: Diabetes mellitus: os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser utilizados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou em pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes lábil) que estejam recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Os agentes bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia aguda.

Oculares: Glaucoma de ângulo fechado: COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) não deve ser utilizado isoladamente no tratamento do glaucoma de ângulo fechado.

Precauções

Gerais

Pacientes tratados com medicamentos redutores da pressão intra-ocular (PIO) devem ser rotineiramente monitorados com relação à medida da PIO.

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) deve ser utilizado com cautela em pacientes com depressão, insuficiência cerebral ou coronariana, fenômeno de Raynaud, hipotensão ortostática, ou tromboangeíte obliterante.

Houve relatos de ceratite bacteriana associada com o uso de recipientes de doses múltiplas de produtos oftálmicos de uso tópico. Esses recipientes foram contaminados inadvertidamente pelos pacientes, que, na maioria dos casos, apresentam doença corneana concomitante ou ruptura da superfície epitelial ocular.

Hipersensibilidade: considerando a presença da brimonidina na fórmula, COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) deve ser utilizado com cautela em pacientes com hipersensibilidade conhecida a outros agonistas alfa-adrenoceptores. **Anafilaxia:** durante o tratamento com beta-bloqueadores, os pacientes com antecedentes de atopia ou de reações anafiláticas graves a vários alérgenos, podem se mostrar mais reativos à provocação repetida acidental, com fins diagnósticos, ou terapêuticos com tais alérgenos. Tais pacientes podem não responder às doses usuais de epinefrina utilizada para tratar reações anafiláticas uma vez que o timolol pode abrandar os efeitos beta-agonistas da epinefrina. Em tais casos deve-se considerar medidas alternativas à epinefrina. .

Uso de lentes de contato: COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser depositado em lentes hidrofílicas. Por isso não deve ser administrado durante o uso das lentes de contacto, que devem ser retiradas antes da aplicação do colírio e não recolocadas antes de 15 minutos após a administração.

Descolamento coroidal

Foram relatados casos de separação coroidal após cirurgias filtrantes com a administração de tratamento supressor de produção de humor aquoso (ex.: timolol e acetazolamida). O tratamento de olhos com separação coroidal crônica ou recorrente, deve incluir a interrupção de todas as formas de tratamento supressor da produção de humor aquoso e o tratamento intensivo da inflamação endógena.

Cirurgias: Grandes cirurgias: há controvérsias sobre a necessidade ou o desejo de se suspender o uso de agentes

bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias. Se necessário, durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos podem ser revertidos pela administração de doses suficientes de agonistas adrenérgicos.

Tireóide: **Tireotoxicose:** os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos (ex.: taquicardia) de hipertireoidismo. Pacientes com suspeita de desenvolver tireotoxicose devem ser tratados cuidadosamente para evitar suspensão repentina dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos que podem precipitar crise tireoidiana.

Músculo-esqueléticas: **Fraqueza muscular:** foi relatado que o bloqueio beta-adrenérgico potencializa a fraqueza muscular compatível com determinados sintomas miastênicos (ex.: diplopia, ptose e fraqueza generalizada). Foi relatado que o timolol raramente aumenta a fraqueza muscular em alguns pacientes com *miastenia gravis* ou sintomas miastênicos.

Cerebrovasculares: **Insuficiência vascular cerebral:** Considerando os efeitos potenciais dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sobre a pressão arterial e o pulso, esses agentes devem ser utilizados com cautela em pacientes com insuficiência vascular cerebral. Se ocorrerem sinais e sintomas sugerindo desenvolvimento de redução do fluxo cerebral após o início do tratamento com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%), deve-se considerar um tratamento alternativo.

Fígado e rins: não foi estudado o emprego de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) em pacientes com insuficiência hepática ou renal; recomenda-se cautela ao tratar tais pacientes.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C (FDA - USA)

Não foram realizados estudos adequados e controlados sobre o uso de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) em mulheres grávidas. Considerando que os estudos de reprodução em animais nem sempre podem prever a resposta humana, COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) deve ser utilizado durante a gestação apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

O timolol foi detectado no leite humano após administração oral e tópica oftálmica. Desconhece-se se o tartarato de brimonidina é ou não excretado no leite humano, embora tenha sido demonstrada a excreção do tartarato de brimonidina no leite em animais. Considerando as potenciais reações adversas graves do timolol ou do tartarato de brimonidina em lactentes, deve-se ponderar sobre a possibilidade de suspender o tratamento ou a amamentação, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.

Pacientes idosos

De modo geral não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e pacientes adultos de outras faixas etárias. A C_{max} e meia vida aparente da brimonidina foram semelhantes em indivíduos idosos (65 anos de idade ou mais) e adultos mais jovens, indicando que sua absorção sistêmica e eliminação não foram significativamente afetadas pela idade.

Pacientes pediátricos

O uso de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) em pacientes pediátricos, atualmente, não é recomendado (ver ADVERTÊNCIAS). Foram relatados vários eventos adversos graves em associação com a administração de solução de tartarato de brimonidina a 0,2% em lactentes com idades entre 28 dias e 3 meses. (ver REAÇÕES ADVERSAS)

Operar máquinas e dirigir automóvel:

O uso de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) pode potencialmente causar fadiga e/ou sonolência em alguns pacientes. Pacientes que forem exercer atividades de risco, como dirigir automóveis ou operar máquinas, devem ser alertados quanto à possibilidade de apresentarem diminuição do alerta mental durante o tratamento.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anti-hipertensivos / glicosídeos cardíacos: considerando que COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) pode reduzir a pressão arterial, recomenda-se cautela no uso concomitante com medicamentos tais como anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos.

Bloqueadores beta-adrenérgicos: pacientes que estejam recebendo agentes bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral e timolol por via tópica devem ser observados quanto ao potencial de provocarem efeitos aditivos de bloqueio beta-adrenérgico tanto sistêmico quanto sobre a pressão intra-ocular. O uso concomitante de dois bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendado.

Antagonistas do cálcio ou Medicamentos depletivos de catecolaminas: Recomenda-se cuidadosa monitoração dos pacientes quando o maleato de timolol é administrado a pacientes que estejam recebendo bloqueadores dos canais de cálcio orais ou intravenosos e medicamentos que causam depleção de catecolaminas, tais como, reserpina, ou agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Existe a possibilidade de ocorrerem efeitos aditivos e a produção de hipotensão, distúrbios da condução atrioventricular, insuficiência ventricular esquerda e/ou bradicardia acentuada.

Depressores do sistema nervoso central: embora não tenham sido realizados estudos específicos sobre interações com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) e depressores do SNC (álcool, barbituratos, opiáceos, sedativos, ou anestésicos), a possibilidade de um efeito aditivo ou de potencialização deve ser considerada.

Epinefrina: foi relatada, ocasionalmente, midríase resultante do tratamento concomitante de timolol com epinefrina.

Quinidina: o bloqueio beta adrenérgico potencializado (ex.: frequência cardíaca diminuída) foi relatado durante o tratamento combinado de quinidina com timolol, possivelmente porque a quinidina inibe o metabolismo do timolol através das enzimas P-450, CYP2D6.

Clonidina: os agentes bloqueadores adrenérgicos podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode seguir a suspensão da clonidina. Não houve relatos de exacerbação da hipertensão de rebote com maleato de timolol oftálmico.

Antidepressivos tricíclicos: foi relatado que os antidepressivos tricíclicos abrandam o efeito hipotensor da clonidina sistêmica. Não se sabe se o uso concomitante desses agentes com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) em humanos pode resultar em interferência no efeito redutor da PIO.

Não se dispõe de dados sobre o nível de catecolaminas circulantes após administração de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%). Entretanto, recomenda-se cautela em pacientes recebendo antidepressivos tricíclicos que podem ou não afetar o metabolismo de recaptação de aminas circulantes.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Nos estudos clínicos realizados com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) a maioria das reações adversas foi transitória e não apresentou gravidade exigindo a interrupção do tratamento. Nos estudos clínicos, COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) se mostrou seguro e bem tolerado, com um perfil de segurança aceitável. Não foram observadas reações adversas exclusivas da combinação do tartarato de brimonidina com timolol. Todas as reações haviam sido relatadas para a brimonidina 0,2% ou timolol 0,5%, embora com incidências diferentes.

As reações adversas em dois estudos clínicos incluindo ao todo 385 pacientes tratados com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) por até 12 meses, os eventos adversos relacionados ao tratamento relatados para a combinação e para a brimonidina e timolol individualmente foram os seguintes:

Eventos adversos relacionados ao tratamento relatados para COMBIGAN® e para a brimonidina e timolol individualmente nos estudos de fase III.			
Sistema no Organismo	Combigan N=385	Brimonidina N=382	Timolol N=392
Gerais			
Astenia	8 (2,1%)	16 (4,2%)	3 (0,8%)
Cefaléia	4 (1,0%)	13 (3,4%) ^b	4 (1,0%)
Sistema digestivo			
Secura de boca	8 (2,1%)	35 (9,2%) ^b	2 (0,5%)
Sistema nervoso			
Sonolência	6 (1,6%)	14 (3,7%)	2 (0,5%)
Órgãos dos sentidos (Oculares)			
Hiperemia conjuntival	56 (14,1%)	87 (22,8%) ^b	29 (7,4%) ^c
Sensação de ardor nos olhos	42 (10,9%)	28 (7,3%)	53 (13,5%)
Sensação de pontadas nos olhos	24 (6,2%)	11 (2,9%) ^c	26 (6,6%)
Prurido ocular	21 (5,5%)	42 (11,0%) ^b	11 (2,8%)
Conjuntivite alérgica	20 (5,2%)	36 (9,4%) ^b	1 (0,3%) ^c
Foliculose conjuntival	19 (4,9%)	35 (9,2%) ^b	7 (1,8%) ^c
Distúrbios visuais (visão borrada)	14 (3,6%)	16 (4,2%)	12 (3,1%)
Epífora	12 (3,1%)	19 (5,0%)	5 (1,3%)
Olhos secos	12 (3,1%)	13 (3,4%)	4 (1,0%) ^c
Ceratite puntacta	12 (3,1%)	5 (1,3%)	4 (1,0%) ^c
Eritema palpebral	11 (2,9%)	12 (3,1%)	4 (1,0%)
Blefarite	11 (2,9%)	11 (2,9%)	2 (0,5%) ^c
Secreção ocular	10 (2,6%)	7 (1,8%)	3 (0,8%) ^c
Edema palpebral	10 (2,6%)	6 (1,6%)	2 (0,5%) ^c
Erosão de córnea	10 (2,6%)	5 (1,3%)	11 (2,8%)
Dor ocular	6 (1,6%)	10 (2,6%)	6 (1,5%)
Sensação de corpo estranho nos olhos	5 (1,3%)	17 (4,5%) ^b	7 (1,8%)
Edema conjuntival	2 (0,5%)	8 (2,1%)	3 (0,8%)
Conjuntivite folicular	1 (0,3%)	9 (2,4%) ^b	0 (0,0%)

a = sistemas do organismo e termos preferidos pelo dicionário COSTART modificado pela Allergan.

b = incidência com Combigan foi significativamente mais baixa do que com monoterapia ($p \leq 0,05$)

c = incidência com Combigan foi significativamente mais elevada do que com monoterapia ($p \leq 0,05$)

Eventos adversos adicionais que foram relatados com um dos dois componentes e podem se constituir em potenciais reações adversas de COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) são:

Tartarato de brimonidina: Eventos relatados em >1% e <8% dos pacientes tratados com Alphagan® (tartarato de brimonidina) solução oftálmica a 0,2% incluem: tontura, sintomas respiratórios das vias aéreas superiores, sintomas gastrintestinais, alteração do paladar, secura nasal, fotofobia, lacrimejamento, edema conjuntival, vasoconstricção conjuntival, papilas conjuntivais e alteração da visão, entre outros.

Maleato de Timolol: Administração ocular:

Cardiovasculares: eventos adversos relatados com o timolol incluem agravamento ou desencadeamento de determinados distúrbios cardiovasculares. Pulmonares e outros, relacionados aos efeitos de bloqueio beta sistêmico (ver CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES), incluindo arritmia, bradicardia, parada cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, mãos e pés frios, edema, bloqueio cardíaco, hipotensão, palpitação, claudicação, fenômeno de Raynaud, síncope.

Endócrinas: mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos (ver ADVERTÊNCIAS).

Respiratórias: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doenças broncoespásticas preexistentes), insuficiência respiratória, dispnéia e tosse.

Corpo como um todo: dor torácica, fadiga.

Sistema nervoso / Psiquiátricas: aumento nos sinais e sintomas de *miastenia gravis*, parestesia, insônia, pesadelos e perda de memória.

Pele: alopecia, exacerbação de psoríase, erupção psoriásica.

Hipersensibilidade: sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas, incluindo angioedema, urticária, erupção cutânea localizada e generalizada.

Imunológicas: lúpus eritematoso sistêmico.

Digestivas: náusea, diarreia e dispepsia.

Órgãos dos sentidos: diminuição da sensibilidade da córnea, distúrbios visuais incluindo alterações da refração (devidos à retirada de tratamento miótico em alguns casos), diplopia, ptose, separação da coróide após cirurgia filtrante e zumbidos.

Urogenitais: diminuição da libido, doença de Peyronie.

Eventos adversos de relação causal desconhecida com o timolol

Foram relatadas as seguintes reações adversas, mas a relação causal com o tratamento com timolol não foi estabelecida: edema macular cistóide no afáxico, congestão nasal, anorexia, efeitos sobre o sistema nervoso central (ex. alterações do comportamento incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros transtornos psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopenfigóide.

Exames laboratoriais clínicos: raramente alterações clinicamente importantes nos parâmetros laboratoriais padrão foram associadas à administração sistêmica do maleato de timolol. Ocorreram discretos aumentos no nitrogênio da uréia sanguínea, potássio sérico, ácido úrico sérico e triglicérides, e, discreta diminuição da hemoglobina e hematócrito e do HDL-colesterol, mas não foram progressivos ou associados com manifestações clínicas.

Maleato de Timolol: Administração sistêmica: As reações adversas relatadas na experiência clínica com maleato de timolol oral podem ser consideradas como potenciais efeitos colaterais do maleato de timolol oftálmico.

Eventos adversos graves relatados em pacientes pediátricos

Foram relatados eventos adversos graves em associação com a administração de tartarato de brimonidina solução oftálmica 0,2% em lactentes na faixa etária de 28 dias a 3 meses. Essas reações incluíram: bradicardia, hipotensão, hipotermia, hipotonia, apnéia, dispnéia, hipoventilação, cianose e letargia, resultando em hospitalização. Com a interrupção do tratamento com o tartarato de brimonidina 0,2% os lactentes se recuperaram sem seqüelas.

ATENÇÃO: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer . Neste caso, informe seu médico.

11. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose com COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) solução oftálmica em humanos. Há relatos de superdose acidental com solução oftálmica de timolol resultando em efeitos sistêmicos semelhantes àqueles observados com agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos, tais como tontura, cefaléia, respiração curta, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca. Um estudo de pacientes com insuficiência renal mostrou que o timolol não sofre diálise facilmente.

O tratamento de superdose oral inclui medidas de suporte e tratamento sintomático, bem como manutenção das vias respiratórias livres. O esvaziamento gástrico deve ser considerado durante as primeiras poucas horas após ingestão de superdose.

As medidas terapêuticas específicas para o tratamento de superdose de maleato de timolol são as seguintes: *Lavagem gástrica:* se for ingerido. *Bradicardia sintomática:* usar sulfato de atropina por via intravenosa, na dose de 0,25 a 2 mg para induzir bloqueio vagal. Se a taquicardia persistir, administrar, com cautela, cloridrato de isoproterenol por via intravenosa. Em casos refratários, o uso de marca-passo cardíaco pode ser considerado. *Hipotensão:* usar agente pressor simpatomimético, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Tem sido relatado que, em casos refratários, o uso do cloridrato de glucagon pode ser útil. *Broncoespasmo:* usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina. *Insuficiência cardíaca aguda:* devem-se instituir imediatamente os tratamentos convencionais com digitálicos, diuréticos e oxigênio. Em casos refratários o uso de aminofilina intravenosa é sugerido. Este pode ser seguido, se necessário, por cloridrato de glucagon que tem sido considerado útil. *Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau:* usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco transvenoso.

12. ARMAZENAGEM

O produto COMBIGAN® (tartarato de brimonidina 0,2% e timolol 0,5%) solução oftálmica deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

DIZERES LEGAIS

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0162

Farm. Resp.: Dra. Flávia Regina Pegorer

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº de lote e data de fabricação: vide cartucho.

BIBLIOGRAFIA

1. Day D. Sall K. Stewart W. A multicenter, investigator masked, randomized, parallel, active control study on brimonidina tartrate 0,2% /timolol 0,5% ophthalmic solution in patients with glaucoma or ocular hypertension. Study nº 190342-011T 1999. Data on file Allergan Inc.
2. Talluri K. A Pharmacokinetic Report for Study 190342-016T entitled "A Single-Center, Randomized, Double-masked, Crossover Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profile of Twice-Daily Administration of 0,2% Brimonidine Tartrate/0,5% Timolol fixed Combination Ophthalmic Solution Compared with Alphagan® (0,2% Brimonidina Tartrate) and Timoptic® (0,5% Timolol Maleate) Monotherapy Twice-Daily, in Normal, Healthy, Adult subjects for Seven Days." Study Report Nº PK-00-207. Dated February 2001. Data on File Allergan Inc.
3. Whitcup SM. Lambert J. A multicenter double-masked, randomized, parallel study of the safety and efficacy of 0,2% brimonidina tartrate / 0,5% timolol combination ophthalmic solution twice-daily compared with 0,5% timolol twice-daily or Alphagan® three-times-daily for three months (plus 9-month, masked extension) in patients with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 190342-012T, Phase 3. 3-month database lock date: 20 March 2001. Data on file Allergan Inc.
4. Whitcup SM. Lambert J. A multicenter double-masked, randomized, parallel study of the safety and efficacy of 0,2% brimonidina tartrate / 0,5% timolol combination ophthalmic solution twice-daily compared with 0,5% timolol twice-daily or Alphagan® three-times-daily for three months (plus 9-month, masked extension) in patients with glaucoma or ocular hypertension. Clinical Study Report 190342-013T, Phase 3. 3-month database lock date: 18 april 2001. Data on file Allergan Inc.



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA
Av. Guarulhos, 3.272 - CEP 07030-000 - Guarulhos - SP
CNPJ 43.426.626/0009-24
Indústria Brasileira
® Marca Registrada

Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-144077
Discagem Direta Gratuita