



COMBIGAN®

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

tartarato de brimonidina (0,2%)

maleato de timolol (0,5%)

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COMBIGAN®

tartarato de brimonidina + maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina + maleato de timolol) solução oftálmica de tartarato de brimonidina (2 mg/mL) e maleato de timolol (5 mg/mL). Embalagem em frasco plástico conta-gotas com 5 mL ou 10 mL.

VIA OFTÁLMICA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (24 gotas) contém:

tartarato de brimonidina.....2,0 mg*

(cada gota equivale a 0,083 mg/gota)

*equivalente a 1,3 mg de brimonidina como base livre

maleato de timolol.....6,8 mg**

(cada gota equivale a 0,283 mg/gota)

**equivalente a 5,0 mg de timolol

Excipientes*** qsp1 mL

***cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

COMBIGAN® é indicado para reduzir a pressão intraocular elevada (PIO) 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® é considerado apropriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de COMBIGAN®.^{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® foi bem tolerada com um perfil de segurança semelhante ao das substâncias isoladas, e proporcionou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante da pressão intraocular de até 7,8 mmHg em relação ao basal em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular.¹

Foram realizados dois estudos clínicos com duração de três meses (com extensão para um ano), (N=1.159) para avaliar a eficácia e segurança de COMBIGAN® 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® 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® 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.^{2,3,4}

¹ Allergan, Inc. Clinical Study Report 190342-011T (dated Aug 2001): A Multicenter, Investigator-Masked, Randomized, Parallel, Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of twice-daily dosed 0.2% Brimonidine/0.5% Timolol Combination Compared with Twice-Daily Dosed Timoptic® or Three-times Daily Dosed ALPHAGAN® in Subjects with Glaucoma or Ocular Hypertension.

² Allergan, Inc. CSR190342-012T (dated Jun 2001): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel, Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine/0.5% Timolol Combination Ophthalmic Solution Twice-Daily Compared with Timolol® Twice-Daily or ALPHAGAN® Three-Times-Daily for Three Months (Plus 9-Month, Masked Extension) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.

³ Allergan, Inc. CSR 190342-013T (dated Jun 2001): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel, Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine/0.5% Timolol Combination Ophthalmic Solution Twice-Daily Compared with Timolol® Twice-Daily or ALPHAGAN® Three-Times-Daily for Three Months (Plus 9-Month, Masked Extension) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.

⁴ Sherwood MB, Craven ER, Chou C, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: A 12-month randomized trial. Arch Ophthalmol. 2006;124:1230-1238. Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

COMBIGAN® é uma associação de duas substâncias ativas, o tartarato de brimonidina e o maleato de timolol. Essas duas substâncias reduzem a pressão intraocular (PIO) por mecanismos de ação complementares combinando o efeito de ambos para a redução mais efetiva da pressão intraocular comparado a estas substâncias quando administradas separadamente. COMBIGAN® possui rápido início de ação. 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. 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.

A administração oftálmica de tartarato de brimonidina reduz a pressão intraocular em humanos. Quando usado via oftálmica, o tartarato de brimonidina possui a ação de reduzir a pressão intraocular elevada com efeitos mínimos nos parâmetros cardiovasculares.

Estudos fluorofotométricos realizados em animais e em humanos sugerem que o tartarato de brimonidina apresenta um duplo mecanismo de ação: reduz a pressão intraocular por reduzir a produção do humor aquoso e aumentar o fluxo de saída uveoscleral.

O timolol é um bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos beta-1 e beta-2 não seletivo que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca significativa, atividade de depressão direta do miocárdio, ou atividade anestésica local (estabilizador de membrana). O timolol reduz a pressão intraocular (PIO) pela redução da produção de humor aquoso.

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.

Farmacocinética

As concentrações plasmáticas da brimonidina e timolol foram determinadas em um estudo cruzado completo, envolvendo 16 voluntários sadios tratados com uma combinação de brimonidina e 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 $0,0327 \pm 0,015$ (média $\pm$ DP, N=15) e $0,0347 \pm 0,0226$ 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 $0,406 \pm 0,216$ (média $\pm$ DP, N=15)

e $0,507 \pm 0,269$ 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 oftálmica de COMBIGAN[®] em voluntários saudáveis, 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 (30-40%) 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[®] (tartarato de brimonidina) 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).

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.

Após a 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- C^{14} .

A brimonidina 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.

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 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 oftálmica 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 oftálmica da substância marcada radiativamente em coelhos brancos indicou um perfil de distribuição oftálmica semelhante para a brimonidina- C^{14} presente na associação em COMBIGAN® e no tartarato de brimonidina 0,2% isolado, bem como um perfil de distribuição oftálmica semelhante para o timolol- H^3 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

Não foram observados efeitos carcinogênicos em camundongos ou ratos com o tartarato de brimonidina, 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.

Nem o tartarato de brimonidina ou o maleato de timolol são considerados um risco genotóxico, baseado em resultados de testes abrangentes de genotoxicidade. O tartarato de brimonidina não foi mutagênico ou clastogênico em uma série de testes in vitro e in vivo, incluindo o teste de Ames, ensaio de aberração

cromossômica em células de ovário de hamster chinês (CHO), e três estudos *in vivo* em ratinhos CD-1: um ensaio hospedeiro mediada, estudo citogenético, e teste dominante letal.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COMBIGAN® (tartarato de brimonidina + maleato de timolol) é contraindicado em pacientes com doenças respiratórias reativas, incluindo asma brônquica ou paciente com história de asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica; em pacientes com bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio nodal sino-atrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau não controlado por marcapasso, insuficiência cardíaca evidente, choque cardiogênico, pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), e hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por neonatos e crianças menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como para outros medicamentos de uso oftálmico, adverte-se que as substâncias presentes nesta associação (tartarato de brimonidina e maleato de timolol) podem ser absorvidas sistemicamente. Não foi observado nenhum aumento da absorção sistêmica das substâncias ativas isoladas. Devido ao componente beta adrenérgico timolol, podem ocorrer reações adversas típicas desses agentes bloqueadores beta adrenérgico sistêmico.

Foram relatadas reações respiratórias e cardíacas, incluindo óbito por broncoespasmo em pacientes com asma brônquica, ou em associação com insuficiência cardíaca.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: COMBIGAN® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes.

Pacientes com problemas vasculares: COMBIGAN® deve ser usado com cautela em pacientes com problemas graves de circulação periférica (como fenômeno de Raynaud's).

Pacientes com problemas cardíacos: COMBIGAN® deve ser usado com cautela em pacientes com doenças cardiovasculares (doenças coronárias, angina Prinzmetal e falência cardíaca) e hipotensão. Em pacientes com história de doença cardíaca grave, devem-se procurar sinais de insuficiência cardíaca. Beta-bloqueadores devem ser administrados com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução.

Pacientes com doença pulmonar obstrutiva: Pacientes com doença pulmonar obstrutiva de grau leve a moderado em geral não devem usar produtos que contenham betabloqueadores, incluindo COMBIGAN®, entretanto se esse medicamento for estritamente necessário para esses pacientes, o mesmo deve ser administrado com precaução.

Anafilaxia: Durante o tratamento com betabloqueadores, 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.

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.

Hipertireoidismo: Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos de hipertireoidismo.

Doenças da córnea: Betabloqueadores oftálmicos podem induzir o ressecamento dos olhos. Pacientes com doenças da córnea devem ser tratados com precaução.

Descolamento coroidal: Foram relatados casos de separação coroidal após cirurgias filtrantes com a administração de tratamento supressor de produção de humor aquoso (ex.: timolol).

Outros agentes betabloqueadores: Deve-se ter cautela quando utilizado concomitantemente com agentes beta-adrenérgicos sistêmicos devido ao potencial para ocorrência de efeitos aditivos ao bloqueio sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes beta-adrenérgicos.

Anestesias cirúrgicas: Betabloqueadores oftálmicos podem prejudicar taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão quando usados em conjunto com anestésicos. O anestesista deve ser informado se o paciente estiver usando COMBIGAN®.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com maleato de timolol e até 48 horas após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Uso na Gravidez

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

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na Lactação

O timolol foi detectado no leite humano após administração oral e oftálmica. Não é sabido 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 lactantes, deve-se ponderar sobre a possibilidade de suspender o tratamento ou a amamentação, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso em Pacientes pediátricos

Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde.

Não foram realizados estudos adequados e controlados sobre o uso de COMBIGAN[®] em crianças (menores de 18 anos). Em um estudo Fase 3, com duração de 3 meses, em crianças (de 2 a 7 anos) com glaucoma inadequadamente controlado por betabloqueadores, foi relatada uma alta prevalência de sonolência (55%) com solução oftálmica de tartarato de brimonidina a 0,2% como tratamento adjuvante a betabloqueadores tópicos. Isso foi grave em 8% das crianças e levou à descontinuação do tratamento em 13%. A incidência de sonolência diminuiu com o aumento da idade, sendo a menor na faixa etária de 7

anos (25%), mas foi mais afetada pelo peso, ocorrendo com mais frequência em crianças com peso ≤ 20 kg (63%) em comparação àquelas com peso > 20 kg (25%).

Durante vigilância pós-comercialização, apneia, bradicardia, coma, hipotensão, hipotermia, hipotonia, letargia, palidez, depressão respiratória, e sonolência foram relatados em neonatos, bebês e crianças que receberam brimonidina para glaucoma congênito ou por ingestão acidental (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Uso em Pacientes idosos

De modo geral não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e pacientes adultos de outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

COMBIGAN[®] não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes, descolorindo-as. Esses pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos quinze minutos para recolocá-las após a administração de COMBIGAN[®].

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

Quando mais de um colírio estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos cinco minutos entre a administração dos medicamentos.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O uso de COMBIGAN[®] 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. COMBIGAN[®] pode causar visão turva ou distúrbio visual. O paciente deve esperar o desaparecimento destes sintomas antes de dirigir ou operar máquinas.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente enquanto apresentar sintomas de fadiga e/ou sonolência, visão turva ou distúrbio visual após a instilação do medicamento.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado nenhum estudo de interação medicamentosa com COMBIGAN®.

Glicosídeos Cardíacos/Anti-hipertensivos: considerando que COMBIGAN® pode reduzir a pressão arterial, recomenda-se cautela no uso concomitante com medicamentos como glicosídeos cardíacos e/ou anti-hipertensivos.

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

Antagonistas de 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 conduzidos estudos específicos sobre interações medicamentosas com COMBIGAN® e depressores do SNC (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos), a possibilidade de um efeito aditivo ou de potencialização deve ser considerada.

Midriáticos: 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.

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® 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®. Entretanto, recomenda-se cautela em pacientes recebendo antidepressivos tricíclicos que podem ou não afetar o metabolismo de recaptação de aminas circulantes. A administração concomitante com inibidores da MAO é contraindicada. Pacientes que fazem terapia com inibidores da MAO devem esperar 14 dias após a descontinuação antes de iniciar a terapia com COMBIGAN®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

COMBIGAN[®] tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 120 dias.

COMBIGAN[®] é uma solução estéril límpida amarelo-esverdeada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A solução já vem pronta para uso. Este medicamento é de uso oftálmico. 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.

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

Assim como para outros medicamentos de uso oftálmico, para reduzir uma possível absorção sistêmica, recomenda-se que faça uma compressão no canto medial do saco lacrimal (oclusão punctal) por até um minuto, logo após a instilação de cada gota. COMBIGAN[®] é uma solução de uso tópico, exclusivamente oftálmico, sendo medicamento de uso contínuo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$): hiperemia conjuntival e sensação de ardor nos olhos.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): sensação de pontada nos olhos, prurido ocular, conjuntivite alérgica, foliculose conjuntival, distúrbios visuais, epífora, secura nos olhos, ceratite puntacta superficial, eritema palpebral, blefarite, secreção ocular, edema palpebral, erosão da córnea, dor ocular, irritação ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, prurido palpebral, hipertensão, secura da boca, astenia, sonolência, depressão, cefaleia.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$): dermatite alérgica de contato, tontura, hipertrofia papilar, edema conjuntival, fotofobia, piora da acuidade visual, dor palpebral, conjuntivite folicular, conjuntivite, flutuações no vítreo, clareamento da conjuntiva, edema da córnea, infiltrados da córnea, descolamento do vítreo, bradicardia, hipotensão, rinite, diarreia, náusea, alterações do paladar, eritema facial, irite, miose, vasodilatação, insônia, palpitação, arritmia, taquicardia, síncope, secura nasal, problemas respiratórios.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Dados de superdose com COMBIGAN® em humanos são muito limitados. Há relatos de bradicardia associado com doses acima da recomendada. O tratamento de superdose inclui medidas de suporte e tratamento sintomático, bem como manutenção das vias respiratórias livres. 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.

Há poucas informações referente a ingestão acidental de brimonidina em adultos. Hipotensão é o único relato de evento adverso disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0147.0188

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Produzido por:

Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Guarulhos - São Paulo

Indústria Brasileira



Registrado por:

Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 – 18º andar – Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Serviço de Atendimento ao Consumidor

0800-014-4077 Discagem Direta Gratuita

© 2025 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.



BU02

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
21/05/2019	0451162/19-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	13/09/2017	19589851/79	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	08/10/2018	Dizeres Legais (atualização do endereço da matriz)	VP e VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML
30/03/2021	1217027/21-5	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da bula do profissional da saúde, para adequação de frase para o sistema Vigimed (RDC 406/20)	VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10ML
06/07/2021	2623811/21-1	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VPS	0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 7,5ML 0,1MG/ML + 1,5MG/ML + 6,83MG/ML SOL OFT CT

									FR GOT PLAS OPC X 10ML
28/02/2023	0198735/23-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Atualização do número de telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) Adequação da numeração do controle interno da empresa para o versionamento de bulas.	VP VPS	(2,0 + 5,0) MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 5 ML (2,0 + 5,0) MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 10 ML
04/12/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Adequação a RDC 770/2022, IN 200/2022 e IN 374/2025.	VP VPS	(2,0 + 5,0) MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 5 ML (2,0 + 5,0) MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS PE OPC X 10 ML