

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA Y O FARMACOLÓGICA

Antiglaucomatoso, Antihipertensivo ocular

COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN

Cada 1 ml de solución contienen:

Dorzolamida CIH 22,600 mg

(base equivalente 20,0 mg)

Timolol maleato 6,830 mg

(base equivalente 500 mg)

Cloruro de benzalconio 0,075 mg

Citrato de sodio, hidroxietilcelulosa, solución hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,5, manitol, agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml

PRESENTACIÓN :

Envase conteniendo 1 frasco gotario con 5 ml de solución oftálmica.

INDICACIONES Y USOS

GLAUCOTENSIL® T solución oftálmica está indicado en el tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando esté indicado un tratamiento local con una combinación de un inhibidor de la anhidrasa carbónica y un bloqueante de los receptores betaadrenérgicos.

MECANISMO DE ACCIÓN /EFECTOS

GLAUCOTENSIL® T contiene en su fórmula dos principios activos: Dorzolamida Clorhidrato y Timolol maleato. Ambos componentes de la fórmula disminuyen la presión intraocular elevada al reducir la producción de humor acuoso, mediante mecanismos de acción diferentes.

Dorzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica para uso oftálmico por vía tópica. La anhidrasa carbónica es una enzima que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, incluyendo el ojo. La anhidrasa carbónica cataliza las reacciones reversibles que involucran la hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico. En humanos, existe anhidrasa carbónica como un número de isoenzimas, entre las más activas se encuentra la anhidrasa carbónica II. Esta anhidrasa carbónica se encuentra principalmente en las células sanguíneas pero también aparecen en otros tejidos.

La inhibición de la anhidrasa carbónica II en el ojo reduce la secreción de humor acuoso debido a una menor formación de iones bicarbonato, con la subsecuente disminución en el transporte de iones sodio y líquidos. Cuando se aplica Dorzolamida en forma tópica, ésta llega a la circulación luego de administraciones crónicas. Se une en forma moderada a las proteínas plasmáticas y es metabolizada en el hígado a un metabolito también activo, se elimina principalmente por vía urinaria como droga libre y como metabolito.

Timolol es un agente bloqueador β_1 , β_2 no selectivo de los receptores beta-adrenérgico que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas.

El mecanismo de acción de la acción hipotensora de los betabloqueadores oftálmicos aún no se conoce, pero parece estar relacionada con la reducción de la formación del humor acuoso, como se ha demostrado por tonografía y fluorofotometría. Un mecanismo adicional puede ser un ligero aumento en el eflujo o drenaje de ese humor acuoso.

INFORMACIÓN PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro N° F-11829/02

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional
Sección Registro

Timolol no posee actividad agonista intrínseca ni anestésica local. Sin embargo, puede producirse su absorción sistémica a través de los conductos lagrimales y debe usarse con precaución en los pacientes con asma, enfisema, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes y bloqueo cardíaco superior. La absorción sistémica también puede producir los efectos colaterales nerviosos centrales y periféricos típicos de los antagonistas β .

El inicio de acción con Timolol se observa a los 30 minutos de administrada una sola dosis

El efecto peak se logra alrededor de 1 a 2 horas seguidas a la administración de una dosis única.

La duración de la acción de Timolol solución oftálmica puede mantenerse sobre las 24 horas seguidas a la administración única, con una disminución significativa de la presión intraocular.

El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la presión intraocular cuando se la compara con la obtenida con cualquiera de estos componentes administrados por separado. La administración tópica ocular de **GLAUCOTENSIL® T** reduce la presión intraocular elevada, independientemente de la presencia o no de glaucoma.

GLAUCOTENSIL® T reduce la presión intraocular elevada sin los efectos colaterales comunes de los agentes antiglaucomatosos parasimpaticomiméticos, como espasmo de la acomodación o miosis.

EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA ASOCIACIÓN

* Adamsons I. Et al, desarrollaron dos estudios en paralelo , doble ciego, randomizado y controlados con placebo conducentes a demostrar la eficacia y seguridad de clorhidrato de Dorzolamida al 2% como terapia coadyuvante a un gel oftálmico de Timolol maleato al 0,5% en pacientes con presión intraocular elevada(IOP) que estaban controlados inadecuadamente con Timolol maleato al 0,5% gel por sí solo.

Ambos estudios fueron realizados por un período de 2 semanas con una administración de Timolol maleato gel al 0,5% una vez al día. La única variación entre los métodos fue la dosis de Dorzolamida clorhidrato al 2%. En un estudio, 202 pacientes recibieron Timolol maleato gel al 0,5% una vez al día más, ya sea, Dorzolamida clorhidrato al 2%(A) o placebo(B) tres veces al día.

En el otro estudio, 181 pacientes recibieron Timolol maleato gel al 0,5% una vez al día más ya sea Dorzolamida al 2%(C) o placebo(D) dos veces al día.

Después de 85 días, se obtuvo los siguientes porcentajes promedio de reducción. Grupo (A) = 12,5%; Grupo (B) = 8,4% ; Grupo (C) = 13,1% ; Grupo (D) = 6,5%. Después de la instilación la visión borrosa y picazón fueron los efectos adversos más significativos principalmente en los pacientes que recibieron Dorzolamida al 2% dos o tres veces al día más que en los pacientes que recibieron placebo.

En conclusión, la administración conjunta de Timolol maleato al 0,5% más Dorzolamida clorhidrato al 2% es bien tolerada administradas dos o tres veces al día como formas farmacéuticas por sí solas en el tratamiento de la IOP.

* Strohmaier K et al. Realizaron la evaluación entre una asociación fija de Dorzolamida 2% y Timolol 0,5% administrada 2 veces al día que demostró una eficacia equivalente a la administración concomitante de Dorzolamida al 2% administrada tres veces al día y Timolol 0,5% dos veces al día en pacientes que presentaban presión

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

intraocular elevada remanente durante la monoterapia con Timolol al 0,5% dos veces al día.

El estudio multicéntrico, paralelo randomizado doble ciego con nivel de extensión abierto.

En la fase enmascarada, 242 pacientes recibieron cualquiera de las dos combinaciones Dorzolamida- Timolol (como un solo producto) dos veces al día y placebo tres veces al día o Dorzolamida (por sí sola) tres veces al día más Timolol (por sí solo) dos veces al día por un tiempo superior a los tres meses. En el período de extensión, 220 pacientes recibieron la combinación Dorzolamida-Timolol dos veces al día por un tiempo superior a los 9 meses.

El criterio para establecer el tratamiento equivalente fue de un 95% o más de confianza de que la diferencia absoluta en los cambios medios de la IOP desde su valor base fuera menor que 1,5 mmHg entre tratamientos.

Los resultados después de 3 meses de tratamiento muestran que la combinación Dorzolamida-Timolol reduce la IOP en aproximadamente un 14% relativo al Timolol 0,5% base a la hora cero (justo antes de la dosis matinal), un 20% a la hora 1, y un 15% a la hora 8.

El efecto reductor de la IOP de la terapia concomitante con Dorzolamida y Timolol fue aproximadamente 16% a la hora 0; 20% a la hora 2, y de 17% a la Hora 8. A las 0, 2 y 8 horas se demostró una gran equivalencia entre los tratamientos arrojando un intervalo de confianza superior al 97%. Durante el período de extensión, el rango de reducción medio de la IOP desde el 14% al 15% a la hora cero y desde el 20% al 21% a las dos horas. El grupo de tratamiento fue generalmente comparable en términos de efectos adversos, síntomas, signos oculares, agudeza visual, campo visual, examen físico, y parámetros de laboratorio.

En conclusión, el efecto reductor de la IOP para la combinación Dorzolamida-Timolol es comparable a aquellas de Dorzolamida tres veces al día más Timolol dos veces al día y es mantenida por un tiempo superior a un año. La combinación Dorzolamida – Timolol proporciona una reducción clínicamente importante en la IOP relativo al tratamiento base con Timolol por sí solo, y es generalmente bien tolerado en tratamientos superiores a un año de duración.

* Otro grupo de investigadores comandado por Hutzelmann J. et al, comparó la tolerabilidad y eficacia de una solución fija de la combinación de Dorzolamida – Timolol, administrada dos veces al día con la administración de sus componentes por separado (Dorzolamida dos veces al día y Timolol dos veces al día)

A las dos semanas de haber empezado el tratamiento con Timolol los pacientes que presentaban glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular fueron randomizados (1:1) para recibir, ya sea, la combinación de Dorzolamida – Timolol dos veces al día o Dorzolamida dos veces al día más Timolol dos veces al día durante 3 meses.

De un total de 299 pacientes solamente 290 completaron el estudio. Comparando la aplicación de Timolol base respecto a la aplicación concomitante (Dorzolamida y por un lado y Timolol por otro) o respecto a la combinación (en un mismo producto), la disminución adicional de la IOP fue de un 16% a la hora cero y de 22% a las dos horas durante los tres meses en ambos casos. El efecto de disminución de la IOP de los dos grupos de tratamiento fue clínicamente y estadísticamente equivalentes como lo demuestran las diferencias extremadamente pequeñas observadas en este estudio desde 0,01 mmHg hasta el 0,08 mmHg. La variable seguridad fue muy similar para ambos

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

grupos. En ambas terapias se evidenció una muy buena tolerancia y pocos pacientes discontinuaron la terapia debido a efectos adversos.

En conclusión, la Combinación de Dorzolamida – Timolol administrada dos veces al día es equivalente en eficacia y seguridad que la administración por separado de cada uno de los componentes en dosis de dos veces por día.

* Boyle J.E., et al compararon la eficacia y seguridad de una asociación fija de la combinación de Dorzolamida 2% y Timolol 0,5% administrada dos veces al día con respecto a la monoterapia de cada uno de los componentes por separado en sus dosis habituales.

El estudio multicéntrico randomizado y en paralelo doble ciego fue desarrollado sobre un universo de 335 pacientes con Glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular bilateral.

Después de completar una terapia con hipotensores oculares poco eficientes, los pacientes fueron randomizados para recibir, ya sea, la combinación Dorzolamida – Timolol dos veces al día más placebo una sola vez al día, o Timolol al 0,5% más placebo una sola vez al día, o Dorzolamida al 2% tres veces al día.

La determinación del efecto principal se realizó en la mañana (hora cero) y a las dos horas postdosis (efecto peak) en el día 1, a las dos semanas, y a los 1, 2 y 3 meses. La seguridad sistémica y ocular fueron evaluados en cada visita del estudio.

Los resultados indican que la mayor reducción promedio sobre la presión intraocular se observó sobre el grupo tratado con la combinación Dorzolamida – Timolol. En la mañana el valor más bajo (al mes 3, hora cero), la reducción promedio en la IOP desde el estado base fue de 27,4% (-7,7 mmHg) para la combinación, 15,5% (-4,6 mmHg) para Dorzolamida, y 22,2% (-6,4 mmHg) para Timolol. En la mañana el valor peak (al mes 3, hora 2 postdosis), la reducción promedio en la IOP desde el estado base fue de 32,7% (-9,0 mmHg), 19,8% (-5,4 mmHg), y 22,6% (-6,3 mmHg) para la combinación, Dorzolamida y Timolol respectivamente. Para todos, la incidencia clínica de las experiencias adversas fue comparable entre la combinación y cada uno de los componentes por separados. La proporción de pacientes que discontinuaron el estudio debido a los efectos clínicos adversos fue solo comparable entre los pacientes que emplearon la combinación y aquellos que usaron Dorzolamida, aunque fue significativamente mayor en el grupo que empleó la combinación que el grupo que empleó solamente Timolol (7% v/s 1%, $P=0,035$). Similarmente, un número comparable de pacientes en el grupo que empleó la asociación fija y en el grupo que empleó la Dorzolamida reportaron síntomas oculares. Sin embargo, cuando se comparó con el grupo tratado con Timolol, un número mayor de pacientes reportaron visión borrosa, sensación de ojos quemados, picazón y lagrimeo que recibieron la asociación fija de fármacos.

En conclusión, después de descartar otros hipotensores oculares, el efecto de reducción de la IOP por la combinación Dorzolamida – Timolol fue mayor que la reducción obtenida por cada uno de los componentes por sí solos administrados como monoterapia. La combinación es bien tolerada y proporciona una alternativa conveniente respecto a las terapias de cada uno de los componentes por sí solos.

REACCIONES ADVERSAS

GLAUCOTENSIL® T es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes fueron alteración del gusto (amargo, ácido o sabor inusual) y ardor o sensación de pinchazos en los ojos hasta en un 30% de los pacientes.

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVO QUE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.

Entre el 5 y 15% de los casos reportaron hiperemia conjuntival, visión borrosa, queratitis superficial y picazón en los ojos. Los siguientes efectos adversos fueron informados entre el 1 y 5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor lumbar, blefaritis, bronquitis, visión borrosa, descarga conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, inyección conjuntival, conjuntivitis, erosión corneal, manchas corneales, opacidad del cristalino, tos, vértigo, sequedad de los ojos, dispesia, detritus ocular, secreción ocular, dolor ocular, lagrimeo, edema palpebral, eritema palpebral, exudación palpebral, dolor o molestia palpebral, sensación de cuerpo extraño, excavamiento glaucomatoso, cefalea, hipertensión, gripe, coloración del núcleo del cristalino, opacidad subcapsular posterior, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección del tracto urinario, defectos del campo visual, desprendimiento del vítreo.

Los siguientes eventos adversos se produjeron ya sea con una baja incidencia(<1%) en el curso de estudios clínicos o bien fueron comunicados voluntariamente durante el uso en la práctica clínica, aunque el tamaño de la población ni la frecuencia pueden ser establecidos con precisión. Se los ha seleccionado en base a factores tales como seriedad, frecuencia de comunicación, posible conexión causal con la asociación Dorzolamida Clorhidrato más Timolol maleato, o una combinación de todos ellos: bradicardia, insuficiencia cardíaca, dolor torácico, accidentes cerebrovasculares, depresión, diarrea, sequedad de la boca, disnea, hipotensión, iridociclitis, infarto de miocardio, congestión nasal, erupción cutánea, parestesia, fotofobia, urolitiasis y vómitos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos cardiorrespiratorios: Al igual que con otros productos oftálmicos aplicados tópicamente, este medicamento puede ser absorbido sistémicamente. El componente Timolol es un bloqueante beta-adrenérgico, y por lo tanto pueden ocurrir las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de bloqueantes beta-adrenérgicos. Debido a la presencia de Timolol maleato, debe compensarse apropiadamente la insuficiencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento con **GLAUCOTENSIL® T**.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía severa, deben vigilarse los posibles signos de una insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia del pulso.

Se ha informado reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo muerte por broncoespasmos en pacientes con asma y, raramente, muerte asociada con insuficiencia cardíaca, con posterioridad a la administración del Timolol maleato en solución oftálmica.

Insuficiencia renal y hepática: **GLAUCOTENSIL® T** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min).

Como Dorzolamida y su metabolito son excretados principalmente por vía renal, el empleo de **GLAUCOTENSIL® T** no está recomendado en este tipo de pacientes.

GLAUCOTENSIL® T no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, razón por la cual el producto debe ser utilizado con precaución en estos casos.

Hipersensibilidad: Al igual que con otros agentes oftálmicos aplicados por vía tópica, los principios activos del producto pueden ser absorbidos sistémicamente. La Dorzolamida es una sulfonamida, y por lo tanto pueden ocurrir las mismas reacciones adversas que las encontradas con la administración sistémica de sulfonamidas. Si se produjeran signos de reacciones serias o hipersensibilidad, interrumpir la aplicación de este producto.

FOLETO MEDICO
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

En estudios clínico se han comunicado efectos adversos oculares, principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales con la administración prolongada de Dorzolamida clorhidrato en solución oftálmica. Algunas de estas reacciones tuvieron el aspecto y curso de una reacción de tipo alérgico y cedieron al suspender el tratamiento. Se han señalado reacciones similares con la combinación Dorzolamida Clorhidrato – Timolol maleato. En caso de observarse tales reacciones, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **GLAUCOTENSIL® T**. Mientras se encuentra bajo tratamiento con bloqueante beta-adrenérgicos, los pacientes con antecedentes de atopía o reacción anafiláctica severa a alérgenos pueden ser más susceptibles a la exposición accidental, diagnóstica o terapéutica repetida a tales alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a la dosis usuales de epinefrina utilizadas en el tratamiento de las reacciones anafilácticas.

Tratamientos concomitantes: Existe la posibilidad de un efecto de suma respecto a los efectos sistémicos conocidos debidos a la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes por vía tópica y oral.

La administración concomitante de **GLAUCOTENSIL® T** e Inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral no está recomendada.

Los pacientes que ya estén siendo tratados con un bloqueante beta-adrenérgico sistémico y se les administre **GLAUCOTENSIL® T** debe ser controlados por la probabilidad de efectos aditivos tanto sobre la presión intraocular como sobre los efectos sistémicos conocidos de los bloqueantes beta-adrenérgicos. No se recomienda el uso contemporáneo de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos.

Glaucoma de ángulo cerrado: El tratamiento de pacientes con glaucoma de cerrado requiere otras intervenciones terapéuticas además de agentes hipotensores tópicos. **GLAUCOTENSIL® T** no ha sido estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Se ha comunicado desprendimiento de coroides con la administración de agentes supresores de la producción de humor acuoso (p.ej. Timolol y Acetazolamida).

Lentes de contacto: la formulación de **GLAUCOTENSIL® T** contiene cloruro de benzalconio como preservante., el que puede depositarse o ser absorbido por las lentes de contacto blandas. Por lo tanto, **GLAUCOTENSIL® T** no debe ser aplicado con las lentes de contacto puestas. Las lentes deben ser extraídas antes de la aplicación de las gotas de **GLAUCOTENSIL® T** y no deben ser reinsertadas durante un período de 15 minutos después de la administración.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios específicos de interacción con **GLAUCOTENSIL® T**. Durante el transcurso de los estudios clínicos, la combinación Dorzolamida Clorhidrato – Timolol maleato se utilizó concomitantemente con los siguientes productos sistémicos sin evidencias de interacciones adversas: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico) y hormonas (estrógenos, insulina, tiroxina). Sin embargo puede haber efectos aditivos e hipotensión y/o bradicardias marcadas cuando se administra Timolol maleato en solución oftálmica conjuntamente con bloqueantes de los canales de calcio, sustancias que provocan depleción de catecolaminas o bloqueantes beta-adrenérgicos. Se ha informado betabloqueo sistémico potenciado durante el tratamiento combinado con quinidina y Timolol, debido probablemente a que la quinidina inhibe el metabolismo de Timolol por medio de la enzima P-450 CYP2D6.

La Dorzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque es administrada por vía tópica, como se mencionó anteriormente, se absorbe por vía sistémica. El

Clorhidrato de Dorzolamida en solución oftálmica no fue asociado con trastornos del equilibrio ácido-base. Sin embargo se han informado estos trastornos con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral y, en ciertos casos, han producido interacciones medicamentosas(p. Ej. Toxicidad asociada con la administración de dosis elevadas de salicilatos). En consecuencia, debe considerarse esta posibilidad y dichas interacciones en pacientes tratados con **GLAUCOTENSIL® T**.

EMBARAZO

No se han efectuado estudios específicos con **GLAUCOTENSIL® T** en mujeres embarazadas. **GLAUCOTENSIL® T** puede ser utilizado durante el embarazo sólo cuando el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

LACTANCIA

Se desconoce si el clorhidrato de Dorzolamida se excreta en la leche materna. El Maleato de Timolol sí es detectado en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, debería considerarse la suspensión del amamantamiento o la interrupción del tratamiento tomando en cuenta la importancia del producto para la madre.

EMPLEO EN PEDIATRÍA: No se ha establecido la seguridad y eficacia de **GLAUCOTENSIL® T** en niños.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad a algunos de los componentes de la fórmula.

Asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.

Bradicardia sinusal; bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.

DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

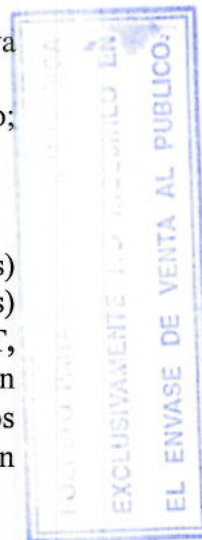
La posología recomendada es de una gota de **GLAUCOTENSIL® T** en el(los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día, cada 12 horas. Cuando se reemplace(n) otro(s) antiglaucomatoso(s) de uso tópico oftálmico por **GLAUCOTENSIL® T**, discontinuarlo(s) luego de la correspondiente administración de ese día y comenzar con **GLAUCOTENSIL® T** al día siguiente. Si están siendo utilizados otros productos oftálmicos, **GLAUCOTENSIL® T** y los otros productos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 10 minutos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de datos relativos a la sobredosificación accidental o voluntaria con **GLAUCOTENSIL® T** en humanos. La sobredosificación accidental con Timolol Maleato en solución oftálmica provoca efectos sistémicos similares a los observados con bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, cefalea, dificultades respiratorias, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco. Los signos y síntomas más comunes que pueden esperarse con la sobredosificación de Dorzolamida serían alteraciones del equilibrio electrolítico, acidosis y efectos sobre el sistema nervioso central. El tratamiento deberá ser sintomático y de apoyo. Deben controlarse los niveles séricos de electrolitos(especialmente potasio) y los valores de pH en sangre.

Los estudios han demostrado que el Timolol no es dializable con facilidad.

Ante cualquier eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.



BIBLIOGRAFÍA

- 1) USP DI, Vol I, 1269 - 1271, 17th Edition, 1997
- 2) The Merck Index, Page 579, 12th Edition, 1996
- 3) Boyle J.E., Ghosh K. et al. "a Randomized Trial Comparing the Dorzolamide – Timolol Combination Given Twice Daily to Monotherapy with Timolol and Dorzolamide. Ophthalmology 1998; 105: 1945 – 1951.
- 4) Hutzelmann J., Owens S. Et al. "Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. Br. J. Ophthalmol 1998; 82: 1249 – 1253.
- 5) Strohmaier K., Snyder E., et al. "The Efficacy and Safety of the Dorzolamide – Timolol Combination versus the Concomitant Administration of its Components". Ophthalmology 1998; 105: 1936 – 1944.
- 6) Adamsons I., Clineschmidt C., et al. "The Efficacy and Safety of Dorzolamide as Adjunctive Therapy to Timolol Maleate Gellan Solution in Patients with Elevated Intraocular Pressure". J.Glaucoma, Vol. 7, N° 4, page 253-260. 1998.

FOLLETO PARA USO MÉDICO
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.