

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

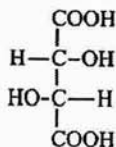
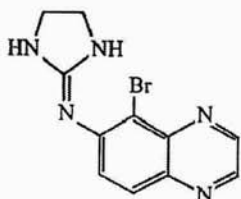
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.

1. DESCRIPCIÓN.

COMBIGAN® es una combinación de Tartrato de Brimonidina 0,2%, un agonista alfa 2 adrenorreceptor selectivo, y Maleato de Timolol 0,5%, un agente bloqueador beta adrenérgico no selectivo.

Tartrato de Brimonidina.

Fórmula Estructural y Empírica



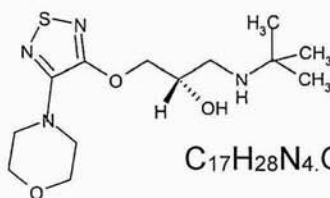
$C_{15}H_{16}BrN_5O_6$

Peso Molecular 442,24

Nombre químico: L-tartrato de 5-Bromo-6-(imidazolidinilideneamino) quinoxalina

Maleato de Timolol

Fórmula Estructural y Empírica.



$C_{17}H_{28}N_4O_7S$

Peso Molecular 432,50



Nombre químico: Maleato de (-)-l-(tert-butilamino-3-((4-morfolino-1,2,5-triazol-3-il)-oxi)-2propanolol (1:1) (sal).

Es un polvo blanco a blanco amarillo, soluble tanto en agua como en el vehículo del producto (3 mg/ml) a un pH de 7,2.

2. COMPOSICIÓN.

Cada 1 mL de **COMBIGAN®** contiene:

Principios Activos: Tartrato de Brimonidina 2 mg

Maleato de Timolol (como maleato) **5 mg** ~~6,8 mg~~
 (~~equivalente a 5 mg de Timolol base libre~~).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Preservante: ~~Cloruro de Benzalconio~~ ~~0,05 mg~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Excipientes: ~~Fosfato de Sodio Monobásico Monohidratado, Fosfato de Sodio Dibásico Heptahidratado, Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio (para ajuste de pH) y Agua Purificada c.s.~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

COMBIGAN® es una solución oftálmica estéril de Tartrato de Brimonidina al 0,2% y Timolol Maleato al 0,5%.

4. INDICACIONES.

COMBIGAN® está indicado para ~~disminuir~~ la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto o hipertensión ocular que no responden satisfactoriamente a monoterapia de reducción de PIO o cuando el uso de Combigan es considerado apropiado. ~~con beta-bloqueadores tópicos y requieren terapia complementaria o de reemplazo debido a una PIO controlada inadecuadamente.~~

5. CONTRAINDICACIONES.

COMBIGAN® está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Asma bronquial, antecedentes de asma bronquial u otras enfermedades reactivas de las vías respiratorias, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo enfermo, bloqueo nodal sino-auricular, bloqueo atrio-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico.
- Pacientes que estén recibiendo terapia con inhibidores de monoaminooxidasa (iMAO).
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento.
- Neonatos y niños menores de 2 años.
- Pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (por ej. antidepresores tricíclicos y mianserina).

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

COMBIGAN® debe ser usado con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangiitis obliterante.

Si ocurren signos de reacciones serias de hipersensibilidad, el tratamiento debe ser

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

interrumpido.

Como con cualquier otro medicamento oftálmico aplicado tópicamente, los componentes activos de COMBIGAN® (Brimonidina y Timolol), pueden ser absorbidos a nivel sistémico; pudiendo ocurrir reacciones adversas típicas de beta-bloqueadores, debido a la presencia de Timolol. Por ejemplo, se han reportado reacciones respiratorias severas y cardíacas, raramente han ocurrido decesos, debido a broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o asociados a insuficiencia cardíaca.

No se ha observado que haya una mejora en la absorción sistémica individual de Brimonidina y Timolol.

6.1 Hipersensibilidad.

Debido a la presencia de Tartrato de Brimonidina en la fórmula, **COMBIGAN®** debe ser usado con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros agonistas alfa-adrenoreceptores, ya que se han reportado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina al 0,2%, con algunos reportes asociados a un aumento de la presión intraocular.

Por otro lado, durante el tratamiento con beta-bloqueadores, los pacientes con antecedentes de atopía o antecedentes de reacción anafiláctica severa a una variedad de alérgenos pueden ser más susceptibles a la estimulación accidental, diagnóstica o terapéutica con tales alérgenos. Es posible que tales pacientes no respondan a dosis usuales de epinefrina utilizadas en el tratamiento de reacciones anafilácticas, ya que el Timolol puede disminuir el efecto beta agonista de la epinefrina; por lo tanto, en tales casos se deben considerar alternativas a la epinefrina.

6.2 Alteraciones Cardíacas.

COMBIGAN® debe ser administrado con precaución al tratar pacientes tanto con enfermedades cardiovasculares como pulmonares severas. En pacientes con enfermedades cardiovasculares tales como hipotensión, enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal, insuficiencia cardíaca, y tienen que ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades.

Debido a que Timolol tiene un efecto negativo en el tiempo de conducción cardíaca, COMBIGAN® se debe utilizar con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado; y el cuadro de insuficiencia cardíaca debe ser controlado adecuadamente antes de iniciar el tratamiento. Mientras que, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca grave, se deben investigar los signos de insuficiencia cardíaca y verificar la frecuencia de las pulsaciones.

6.3 Alteraciones Oculares.

COMBIGAN® no debe ser usado aisladamente en el tratamiento de glaucoma de ángulo cerrado; en aquellos pacientes tratados con medicamentos que disminuyen la presión intraocular (PIO), esta debe ser controlada rutinariamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Los beta-bloqueadores oftálmicos pueden inducir sequedad ocular, por lo que aquellos pacientes con afecciones a la córnea deberían ser tratados con precaución.

Se han reportado casos de desprendimiento coroideo, después del procedimiento de filtración con administración de terapia supresora de producción de humor acuoso (por ej. Timolol, Acetazolamida). El tratamiento de los ojos con desprendimiento coroideo crónico o recurrente debe incluir la interrupción de todas las formas de tratamiento supresor de producción de humor acuoso y realizar tratamiento intensivo de la inflamación endógena.

6.4 Potencial de lesiones oculares o contaminación.

Se debe instruir a los pacientes evitar el contacto del dispensador del envase con el ojo o estructuras circundantes, para prevenir lesiones y la contaminación de la solución. Hubo informes de queratitis bacteriana asociada con el uso de envases de dosis múltiples de productos oftálmicos de uso tópico, los cuales fueron contaminados inadvertidamente por los pacientes, que, en la mayoría de los casos presentaban una enfermedad a la córnea concomitante o ruptura de la superficie epitelial ocular.

6.5 Uso de lentes de contacto.

COMBIGAN® contiene Cloruro de Benzalconio como preservante, el cual puede ser absorbido y causar decoloración de las lentes de contacto blandas. Por lo tanto, los pacientes que usan este tipo de lentes deben ser instruidos para que las retiren antes de la administración de **COMBIGAN®** y esperar por lo menos 15 minutos para colocarse las lentes nuevamente.

6.6 Uso de Otros Agentes Beta-bloqueadores.

Se debe tener precaución al utilizar **COMBIGAN®** y agentes beta-bloqueadores sistémicos en forma concomitante, ya que se podría intensificar el efecto beta bloqueador a nivel sistémico; se debe observar de cerca la respuesta de estos pacientes.

No se recomienda el uso de dos beta-bloqueadores oftálmicos simultáneos.

6.7 Cirugía mayor (Anestesia Quirúrgica).

El Timolol, usado con anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión. Se debe informar al anestesista que el paciente está en tratamiento con **COMBIGAN®**.

La necesidad o deseo de suspender los agentes bloqueadores beta adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controversial. Si fuese necesario suspenderlos durante la cirugía, los efectos betabloqueadores pueden ser revertidos por la administración de dosis suficientes de agonistas adrenérgicos.

6.8 Alteraciones Músculo- esqueléticas.

Se ha reportado aumento de debilidad muscular como consecuencia del bloqueo beta adrenérgico, compatible con ciertos síntomas miasténicos (por ej. diplopia,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

ptosis y debilidad general). Raramente se ha informado que Timolol aumente la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

6.9 Insuficiencia cerebrovascular.

Debido a los potenciales efectos de los agentes beta-bloqueadores en la presión sanguínea y el pulso, deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si se desarrollan signos o síntomas que sugieran disminución del flujo sanguíneo cerebral luego de iniciado el tratamiento con **COMBIGAN®**, se debe considerar una terapia alternativa.

7. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: Antiglaucomatoso, miótico, beta-bloqueador.

Código ATC: S01ED51

7.1 Mecanismo de acción.

COMBIGAN® contiene dos principios activos, Tartrato de Brimonidina y Maleato de Timolol. Ambos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción complementarios y el efecto combinado da como resultado una mayor reducción de PIO que con cualquiera de los dos compuestos administrados individualmente. **COMBIGAN®** tiene un rápido inicio de acción.

El Tartrato de Brimonidina es un agonista alfa adrenérgico potente, 1.000 veces más selectivo para el receptor alfa₂ adrenérgico que para el adrenoreceptor alfa₁. Esta selectividad evita la midriasis y la ausencia de vasoconstricción de los microvasos asociada a xenoinjertos retinales humanos.

La administración tópica de Tartrato de Brimonidina disminuye la PIO en humanos, con un efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares, cuando se usa de acuerdo a su indicación.

Estudios fluorofotométricos en animales y humanos sugieren que el Tartrato de Brimonidina tiene un doble mecanismo de acción, reduciendo la PIO a través del aumento del flujo de salida uveoescleral y reduciendo la formación de humor acuoso.

Por otro lado, Timolol es un agente bloqueador no selectivo de los receptores beta₁ y beta₂ adrenérgicos, es decir, no tiene actividad simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa. Disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso; aunque no se ha establecido claramente el mecanismo de acción preciso, es probable que se produzca una inhibición de la síntesis de AMP cíclico causado por una estimulación beta-adrenérgica endógena.

~~Tanto Brimonidina como Timolol tienen un rápido inicio de acción, con efecto hipotensor ocular máximo observado a las 2 horas después de la administración de Brimonidina y de 1 a 2 horas para el Timolol. Se puede mantener una disminución~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

significativa de la presión intraocular durante períodos de hasta 12 horas para Brimonidina y 24 horas con una dosis única de Timolol.

7.2 Seguridad Pre Clínica.

~~La Brimonidina demostró una actividad neuroprotectora potencial, en animales donde la retina y el nervio óptico estaban dañados.~~

~~En un estudio *in vivo* con ratas, la Brimonidina aumentó la supervivencia y función de las células ganglionares de la retina después de una lesión mecánica calibrada al nervio óptico. Inmediatamente después de la lesión, a las ratas se les inyectó intraperitonealmente Brimonidina en dosis que oscilaban entre 0,1 µg/Kg a 100 µg/Kg, siendo el efecto protector dosis dependiente.~~

~~En otro modelo animal, la Brimonidina mejoró el daño inducido al fotorreceptor durante 7 días de exposición constante a la luz, luego a las ratas se les inyectó intraperitonealmente Brimonidina en dosis que variaban entre 0,1 mg/kg a 1 mg/kg dos veces al día 3 días antes y durante la exposición a la luz constante. La supervivencia de las células fotorreceptoras se incrementó con Tartrato de Brimonidina al 0,2% de manera dosis dependiente.~~

~~En un tercer estudio realizado en ratas, la Brimonidina protegió la estructura y función interna de la retina, del daño isquémico inducido por la presión intraocular aguda. La Brimonidina mantuvo la onda b de ERG (índice de neuroprotección) después de ser inyectada intraperitonealmente. La tasa de recuperación de la onda b de ERG que normalizó a la onda a de ERG fue de 87%, 59% y 31% en los grupos de tratamiento de 1 mg/kg, 0,5 mg/kg y 0,1 mg/kg de Brimonidina, respectivamente, en comparación con un 15% en el grupo de control. Al aplicar tópicamente dos veces al día Brimonidina durante 7 y 10 días, la onda b de ERG se mantuvo significativamente normalizada en más del 40%.~~

7.3 Seguridad y Eficacia Clínica.

Una PIO elevada es un factor de riesgo importante en la pérdida del campo visual en pacientes con glaucoma; cuanto más elevado sea el nivel de PIO, mayor será la probabilidad de daño del nervio óptico y pérdida del campo visual.

En tres estudios clínicos doble ciego y controlados, eficacia **COMBIGAN**[®] (dos veces al día) produjo una disminución aditiva clínicamente significativa de la PIO diurna media respecto a Timolol (dos veces al día) y Brimonidina (dos o tres veces al día) cuando se administraron como monoterapia.

~~Se realizaron 5 estudios clínicos en Estados Unidos y 2 en Europa para evaluar la eficacia y seguridad de **COMBIGAN**[®], los cuales demostraron perfiles de seguridad aceptables. Se realizó un estudio de fase II de 7 días de duración con 73 pacientes, para evaluar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de **COMBIGAN**[®] en dosis aplicadas dos veces al día, comparado con Tartrato de Brimonidina 0,2%, aplicado tres veces al día y Timolol 0,5%, aplicado dos veces al día, cada tratamiento administrado durante siete días. El estudio demostró que a corto plazo la dosis de **COMBIGAN**[®] fue bien tolerada con un perfil de seguridad similar a Timolol y a Brimonidina; se~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~observó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la PIO de hasta 7,8 mm Hg desde el inicio del tratamiento en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.~~

~~Se llevaron a cabo 2 estudios clínicos (N=1.159) de tres meses (con extensión de un año) de duración, para determinar la seguridad y eficacia de COMBIGAN® administrado dos veces al día comparado con Brimonidina administrada 3 veces al día y Timolol administrado 2 veces al día en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.~~

~~El análisis combinado de los dos estudios determinantes, durante 12 meses, indicaron que COMBIGAN® administrado dos veces al día, proporcionó una disminución de la PIO diurna durante todo el estudio, siendo superior a Timolol 0,5% aplicado dos veces al día y Brimonidina 0,2% aplicada 3 veces al día, disminuyendo la PIO elevada en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. La disminución promedio de la PIO durante el seguimiento de 12 meses fue de 4,4 a 7,6 mm Hg con COMBIGAN®, 2,7 a 5,5 con Brimonidina y 3,9 a 6,2 mm Hg con Timolol. En promedio la reducción de la PIO fue significativamente mayor con COMBIGAN® comparado con Timolol en todas las mediciones ($P < 0,002$) y con Brimonidina en mediciones a las 8 AM, 10 AM y 3 PM ($P < 0,001$), pero no a las 5 PM. La incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento en el grupo tratado con COMBIGAN® fue inferior que en el grupo tratado con Brimonidina ($P = 0,006$), pero fue mayor que en el grupo al que se le administró Timolol ($P < 0,001$). En general, la incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento asociadas a alergia e inflamación conjuntival que comúnmente son asociados a Brimonidina e incluyen cualquier combinación de eventos como hiperemia conjuntival, prurito ocular y conjuntivitis folicular, fue significativamente menor en el grupo de COMBIGAN® que en el grupo tratado con Brimonidina (26% frente a 39,8%, $p < 0,001$). El perfil de seguridad general de la terapia combinada con Brimonidina-Timolol (COMBIGAN®) en este estudio, fue consistente con los resultados de estudios previos con Brimonidina y Timolol como monoterapias; no surgieron problemas de seguridad con la terapia combinada de Brimonidina-Timolol que no hayan sido observados con los fármacos usados como monoterapia.~~

En otro estudio realizado en pacientes cuya PIO no fue controlada adecuadamente después de un período de inicio de 3 semanas, como mínimo, con cualquier monoterapia, se observaron disminuciones adicionales de la PIO diurna media de 4,5; 3,3; y 3,5 mm Hg durante 3 meses de tratamiento con COMBIGAN® (utilizado dos veces al día), Timolol (utilizado dos veces al día) y Brimonidina (utilizada dos veces al día) respectivamente. En este estudio, antes de la dosis matinal, sólo se pudo demostrar una disminución adicional significativa de la PIO respecto a Brimonidina pero no a Timolol, no obstante se observó una tendencia positiva con superioridad de COMBIGAN® frente a Timolol en todos los demás puntos de evaluación. En todos los datos obtenidos en los otros estudios clínicos, se observó superioridad estadística frente a Timolol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Además, el efecto reductor de la PIO de **COMBIGAN®** fue sistemáticamente mayor al que se obtiene con la terapia adyuvante de Brimonidina y Timolol (cada uno aplicado dos veces al día).

~~Se llevó a cabo un estudio clínico de 4 semanas en 432 pacientes sin tratamiento previo, con glaucoma o hipertensión ocular, para determinar la seguridad y eficacia de **COMBIGAN®** administrado dos veces al día comparado con la administración conjunta de Brimonidina 0,2% y Timolol 0,5%, administrados 3 veces al día y dos veces al día, respectivamente, y **ALPHAGAN®** (Brimonidina) 0,2% administrado tres veces al día. El tratamiento con **COMBIGAN®** durante 28 días fue bien tolerado y redujo efectivamente la PIO en estos pacientes, observándose menos eventos adversos sistémicos que con el tratamiento combinado de Brimonidina y Timolol, posiblemente como resultado a la disminución del 33% a la exposición de Brimonidina. El efecto de reducción de la PIO de **COMBIGAN®** no fue inferior al del tratamiento simultáneo, en dos de tres controles a la Hora 0 (~8 AM, punto del efecto mínimo del medicamento) y Hora 2 (~10 AM, punto de efecto máximo del medicamento). El único momento en que el efecto de **COMBIGAN®** fue menor (aproximadamente 1 mm Hg) al observado con la administración simultánea de Timolol y Brimonidina tres veces al día (TID) fue a la Hora 8, y el efecto máximo de la dosis de **ALPHAGAN®** TID fue al medio. Al día 28, en general la PIO diurna promedio en todos los puntos de evaluación (horas 0, 2 y 8) fue 17,1; 16,8 y 18,8 mm Hg en los grupos de **COMBIGAN®**, tratamiento combinado, y **ALPHAGAN®**, respectivamente, evidenciándose que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el valor de la PIO entre los dos primeros grupos. El grupo tratado con **ALPHAGAN®** se utilizó como grupo de validación, comportándose según lo esperado.~~

~~Por otra parte, los 2 estudios fase III realizados en Europa durante 12 semanas, se centraron en pacientes cuya PIO mostró ser controlada inadecuadamente con monoterapia. Los estudios compararon el tratamiento con **COMBIGAN®** con el de Brimonidina o Timolol, aplicados dos veces al día, y el de Brimonidina y Timolol aplicados conjuntamente dos veces al día.~~

~~En el primer estudio (190342-506T) que incluyó 589 pacientes, se observó a las 12 semanas que la disminución promedio de la PIO con respecto a la inicial fue significativamente mayor con **COMBIGAN®** que con Brimonidina a las horas 0 (efecto mínimo) y 2 (efecto máximo); y significativamente mayor que con Timolol a la hora 2. (-4,3 a -5,0 mmHg en el grupo de **COMBIGAN®**, -2,7 a -4,0 en el de Brimonidina y -3,0 a -3,9 mmHg grupo de Timolol)~~

~~Los eventos adversos generales y eventos adversos relacionados al tratamiento fueron mayores en el grupo tratado con **COMBIGAN®** que en el grupo con Timolol. No hubo diferencias en la comparación entre pares en la incidencia de cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~En el segundo estudio (190342-507T) realizado con 371 pacientes, se observó que a las 12 semanas la variación promedio de la PIO basal varió de 4,9 a 5,3 mm Hg en ambos grupos de tratamiento. El efecto de COMBIGAN® no fue inferior al de la terapia combinada en todas las visitas de seguimiento; y no hubo diferencia estadísticamente significativa con los eventos adversos relacionados al tratamiento entre los 2 grupos.~~

7.4 Seguridad Preclínica.

El perfil de seguridad ocular y sistémico de los componentes individuales está bien establecido. Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales en farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y estudios carcinogénicos. Los estudios de toxicidad de dosis repetidas adicionales de COMBIGAN® también mostraron que no supone ningún riesgo especial para los seres humanos.

El Tartrato de Brimonidina no provocó ningún efecto teratogénico en animales, pero causó abortos en conejos y reducción del crecimiento post natal en ratas sometidas a exposiciones sistémicas de aproximadamente 37 y 134 veces las utilizadas en la terapia en humanos respectivamente.

En estudios con animales, se ha observado que los beta-bloqueadores provocaron una reducción en el flujo sanguíneo umbilical, reducción del crecimiento fetal, retraso en la osificación e incremento de la muerte fetal y post natal, pero no teratogenicidad. Con la administración de altas dosis de Timolol a las madres, se observó embriotoxicidad (resorción) en conejos y fetotoxicidad (retraso en la osificación) en ratas. Los estudios de teratogenicidad en ratones, ratas y conejos tratados con dosis orales de Timolol de hasta 4200 veces superiores a las dosis diarias de COMBIGAN® en humanos no mostraron evidencia de malformaciones fetales.

~~a) Estudios de Toxicidad Ocular.~~

~~Se administró COMBIGAN® a conejos albinos de Nueva Zelanda en dosis de 1 gota en 1 ojo 3 veces al día durante 6 meses; como control se utilizó el vehículo de COMBIGAN®, Tartrato de Brimonidina 0,2% y Timolol 0,5%, ambos como monoterapia. Todas las formulaciones fueron bien toleradas, no observándose irritación ocular ni hallazgos patológicos en el tejido ocular o sistémico, aunque se produjo un leve malestar ocular transitorio con todas las formulaciones, incluido el vehículo. En los conejos tratados con COMBIGAN® o Tartrato de Brimonidina se observó sedación transitoria leve (<3 horas), la cual es considerada un efecto farmacológico exagerado de la activación del receptor alfa-2-adrenérgico. En el estudio los valores de exposición diarios de concentración máxima plasmática y AUC de Brimonidina (43 y 15 veces) y Timolol (14 y 4,5 veces), aumentaron en forma similar a los valores estimados en humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos 2 veces por día.~~

~~La toxicidad ocular del Tartrato de Brimonidina en concentraciones de hasta 0,8%, equivalente a la dosis de Tartrato de Brimonidina de 0,106 mg/Kg al día fue evaluada~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~en estudios con conejos de hasta 6 meses de duración y de hasta 1 año en monos. No se observaron efectos oculares o sistémicos significativos distintos de la sedación transitoria en conejos. La concentración plasmática máxima de Brimonidina en conejos y monos fue 170 y 18 veces mayor, respectivamente, que en humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos 2 veces al día. En lo que respecta al estudio con Maleato de Timolol 1,5%, administrado por vía tópica en conejos o perros en 1 ojo tres veces al día durante 12 meses (5 días/semana), mostró sólo una irritación ocular menor relacionada con el tratamiento.~~

b) Estudios de Carcinogenicidad y Mutagenicidad.

~~No se observaron efectos cancerígenos relacionados con el uso de Tartrato de Brimonidina en ratones o ratas tras un estudio de 21 meses y 24 meses, respectivamente. En estos estudios, se administró Tartrato de Brimonidina en la dieta, en dosis de hasta 2,5 mg/kg al día en ratones y 1,0 mg/kg al día en ratas, alcanzando 150 y 210 veces, respectivamente, la concentración plasmática máxima de fármaco en seres humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos dos veces al día.~~

~~En un estudio de 2 años en que se administró Maleato de Timolol a ratas por vía oral, hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas suprarrenales en ratas machos, a las que se les había administrado dosis de 300 mg/Kg/día (aproximadamente 25.000 veces la exposición sistémica después de una dosis oftálmica diaria recomendada en humanos). No se observaron diferencias similares en ratas a las que se administró dosis orales equivalentes a aproximadamente 8.300 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.~~

~~Basado en los resultados de la serie de pruebas de genotoxicidad realizadas exhaustivamente, Tartrato de Brimonidina ni Maleato de Timolol son considerados un riesgo genotóxico. No se observó mutagenicidad o potencial clastogénico con Tartrato de Brimonidina en los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados, los que incluyen la prueba de mutación reversa bacteriana de Ames, ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino y tres estudios *in vivo* en ratones CD-1: ensayo mediado por el huésped, estudio citogenético y ensayo letal dominante.~~

~~Maleato de Timolol carecía de potencial mutagénico cuando fue testeado *in vivo* el ensayo de micronúcleo y ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* con el ensayo de transformación de células neoplásicas (hasta 100 µg/mL). En las pruebas de Ames, las concentraciones más altas de Timolol estudiadas, 5.000 o 10.000 µg/placa, fueron asociadas a aumentos estadísticamente significativos de los revertantes observados con la cepa TA 100 (en 7 ensayos de repetición), pero no en las 3 cepas restantes. En los ensayos con la cepa TA 100, no se observó una relación consistente de respuesta a la dosis y la proporción de revertantes de ensayo a control no alcanzó 2. Una relación de 2 generalmente se considera como una prueba de Ames positiva.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~c) Estudios de Fertilidad:~~

~~No se observaron alteraciones en fertilidad y reproducción en ratas macho al ser tratadas durante 70 días previos al apareamiento y ratas hembras tratadas 14 días previos al apareamiento, continuando durante la gestación y la lactancia con dosis orales de Tartrato de Brimonidina. Aunque no se determinaron los niveles de fármaco en sangre en este estudio, se estima que la dosis más alta de Tartrato de Brimonidina (0,66 mg de Brimonidina base/kg al día) alcanzó valores de exposición diaria de AUC 130 veces los observados en humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos 2 veces al día.~~

~~Estudios de reproducción y fertilidad con Timolol en ratas no demostraron ningún efecto adverso sobre la fertilidad de machos o hembras en dosis de hasta 4.200 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica máxima recomendada de Timolol 0,5% en humanos.~~

~~d) Estudios de desarrollo fetal embrionario:~~

~~Al administrar Tartrato de Brimonidina por vía oral durante la gestación entre los días 6 a 15 en ratas y los días 6 al 18 en conejos, no se observaron efectos teratogénicos. Las dosis más elevadas de Tartrato de Brimonidina en ratas (1,65 mg de Brimonidina base/kg al día) y conejos (3,33 mg de Brimonidina base/kg al día) alcanzaron los valores de exposición diaria de AUC 580 y 37 veces superiores a los valores estimados en humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos 2 veces al día. Después de la administración oral de Brimonidina marcada con ¹⁴C en ratas preñadas, la Brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal en un grado limitado, produciendo concentraciones de ¹⁴C Brimonidina en la sangre fetal que eran 10-27% de la sangre materna. La Brimonidina predominó en la placenta, útero e hígado fetal, pero no en el hígado materno.~~

~~Los estudios de teratogenicidad con Timolol en ratones, ratas y conejos a dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (4.200 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica recomendada diaria en humanos) demostraron que no había evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó un retraso en la osificación fetal con esta dosis en ratas, no hubo efectos adversos en el desarrollo postnatal. Dosis de 1.000 mg/kg/día (83.000 veces la exposición sistémica de la dosis oftálmica diaria recomendada en humanos) fueron tóxicas para la madre en ratones y resultaron en un aumento del número de reabsorciones fetales. También se observó un aumento de las reabsorciones fetales en conejos a dosis de 8.300 veces la exposición sistémica de la dosis oftálmica recomendada diaria en humanos, en este caso sin toxicidad materna aparente.~~

~~e) Estudios de Toxicidad Oral:~~

~~Se observó sedación relacionada con la dosis y efectos intestinales reversibles en ratones y ratas, incluyendo intususcepción intestinal, hiperplasia de las células caliciformes de la mucosa e hipertrofia de la túnica muscular después de la administración de Tartrato de Brimonidina. Los efectos intestinales parecen estar~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~mediados farmacológicamente y son específicos de los roedores. Los efectos se observaron en las exposiciones sistémicas (AUC) que fueron al menos 450 veces (ratones) y 59 veces (ratas) los observados en humanos a quienes se les administró 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos 2 veces al día. Los efectos farmacológicos relacionados a la dosis de sedación transitoria, hipotensión y bradicardia sinusal, se observaron en monos tratados con Tartrato de Brimonidina en dosis orales de 0,5 mg/kg al día durante 1 año. Sin embargo, los exámenes macroscópicos y microscópicos no revelaron toxicidad en los órganos. Esta dosis produjo 45 veces la concentración máxima plasmática de fármaco observada en seres humanos dosificados con 1 gota de COMBIGAN® en ambos ojos 2 veces al día. El Maleato de Timolol administrado oralmente a ratas o perros a dosis de hasta 50 mg/kg al día durante hasta 13 semanas, no produjo toxicidad relacionada con el fármaco.~~

~~f) Estudios Prenatal y Postnatal.~~

~~Las capacidades reproductivas (supervivencia, desarrollo y comportamiento) de las generaciones F₁ y F₂ de ratas no se vieron afectadas cuando se administró Tartrato de Brimonidina por vía oral a la generación F₀ de ratas desde la gestación, día 16, hasta la lactancia, día 20. Aunque los niveles de fármaco en la sangre no fueron determinados en este estudio, se calculó que la alta dosis de Tartrato de Brimonidina (0,66 mg base/kg/día) alcanzaba valores de exposición diaria de AUC 130 veces superiores a los valores similares estimados en humanos tratados con COMBIGAN® 1 gota en ambos ojos 2 veces al día.~~

8. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

~~8.1 Farmacocinética Preclínica.~~

~~a) Absorción Ocular.~~

~~Brimonidina y Timolol se absorben rápidamente tras la administración en dosis única o dosismúltiple de soluciones oftálmicas en conejos o monos. La concentración máxima en los tejidos se alcanzó generalmente 1 hora después de la administración. Luego, de administrar Brimonidina marcada con ¹⁴C oftálmica en dosis única y múltiple, fue absorbida y distribuida a todas las zonas del ojo de conejos y monos; alcanzando concentraciones relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris/cuerpo ciliar (sitio de acción propuesto) y humor acuoso; siendo la penetración corneal la vía principal de absorción ocular.~~

~~Después de múltiples dosis oftálmicas de Tartrato de Brimonidina 0,2% en conejos albinos, aproximadamente 1,3% de Brimonidina se encuentra biodisponible intraocularmente.~~

~~b) Distribución Ocular.~~

~~El estudio de distribución ocular de fármaco radiomarcado con ¹⁴C en conejos albinos mostró un perfil de distribución ocular similar al de Brimonidina en COMBIGAN® y Tartrato de Brimonidina 0,2% como monoterapia, así como Timolol marcado con ³H mostró un perfil de distribución ocular similar al de Timolol en~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~COMBIGAN® y Timolol 0,5% como monoterapia. Tanto Timolol como Brimonidina se distribuyen en todas las zonas del ojo, alcanzando concentraciones de fármaco relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris, cuerpo ciliar y humor acuoso después de la administración con COMBIGAN®.~~

~~Después de una dosis única ocular de solución de Tartrato de Brimonidina 0,5% marcada con ^{14}C , la C_{max} en el humor acuoso en conejos albinos, conejos pigmentados y monos cynomolgus fueron 2,16; 1,52 y 0,40 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, mientras que la C_{max} en iris-cuerpo ciliar fue de 4,55; 16,9 y 63 $\mu\text{g/g}$, respectivamente. Estas concentraciones se alcanzaron generalmente 1 hora después de la administración.~~

~~La Brimonidina se une de forma extensiva y reversible a la melanina ocular en el iris-cuerpo ciliar de conejos pigmentados y monos cynomolgus sin ningún efecto adverso, dando como resultado una vida media de eliminación terminal prolongada de 196 horas.~~

~~c) Metabolismo Ocular.~~

~~Brimonidina no fue metabolizada en gran medida en los ojos de conejos, monos cynomolgus, o humanos; mientras que Timolol no fue metabolizado por los tejidos oculares en conejos albinos después de la administración oftálmica de una solución al 0,5%.~~

~~d) Eliminación Ocular.~~

~~Después de la instilación de ALPHAGAN® 0,2%, las concentraciones de Brimonidina en el humor acuoso en conejos disminuyeron bifásicamente con una vida media inicial de aproximadamente 1 hora, seguida de una fase de eliminación terminal más lenta de 6 a 24 horas después de la administración. Después de la instilación de Tartrato de Brimonidina 0,2%, la vida media de eliminación terminal en el humor acuoso en conejos y monos pigmentados fue de 9 y 14 horas, respectivamente.~~

~~e) Absorción Sistémica y Vida Media.~~

~~Al aplicar Brimonidina en los ojos de conejos y monos durante dos semanas, fue absorbida en la circulación sistémica y se eliminó rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1 a 4 horas. La C_{max} plasmática media en conejos fue de 1,17 ng/mL a los que se les administró una solución al 0,2% y 3,25 ng/mL en monos a los que se les administró una solución al 0,5%. Después de una dosis ocular de Brimonidina marcada con ^{14}C , la vida media aparente de las especies en la circulación sistémica fue de 3,5 horas en conejos y de 1,5 horas en monos.~~

~~En un estudio toxicocinético de 6 meses de duración en conejos albinos, se les instiló COMBIGAN®, solución Timolol 0,5% y solución Tartrato de Brimonidina 0,2% 3 veces al día en 1 ojo durante 25 semanas. Los valores medios de C_{max} plasmática de Timolol fueron 5,86 ng/mL y 10,4 ng/mL en COMBIGAN® y monoterapia,~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

~~respectivamente; y a su vez los valores medios de C_{max} plasmática de Brimonidina fueron de 1,39 ng/mL y 2,14 ng/mL, en COMBIGAN® y monoterapia, respectivamente.~~

~~f) Distribución Sistémica.~~

~~Después de una dosis intravenosa, la concentración plasmática de Brimonidina disminuyó en forma bifásica, con una vida media de eliminación de 20 minutos en ratones, 1 hora en ratas y perros, y 2,5 horas en monos. El volumen aparente de distribución, después de la dosificación intravenosa, fue de 4-8 L/kg en ratones, ratas, perros y monos. La Brimonidina no presentó mayor unión a células sanguíneas, en contra parte la unión media a proteínas plasmáticas fue de 20-36% en ratones, ratas, conejos y monos después de la administración tópica o sistémica.~~

~~Se llevaron a cabo estudios de distribución en tejidos en ratas macho y hembra después de administrar una dosis única vía oral de 1,48 mg/kg de Brimonidina marcada con ^{14}C . La concentración máxima de radioactividad se produjo en casi todos los tejidos corporales a las 0,5 horas o menos, después de la administración; siendo mayor en el tracto gastrointestinal; relativamente alta en tejidos con mayor irrigación sanguínea, tales como hígado, riñón, corazón y pulmones; glándulas suprarrenales y sangre; por último, la concentración menor se alcanzó en el cerebro y médula espinal. No se produjo acumulación apreciable en la mayoría de los tejidos, ya que las concentraciones de radioactividad disminuyeron a niveles muy bajos 48 horas después de la administración.~~

~~g) Inducción o Inhibición de Enzimas.~~

~~Después de la administración intraperitoneal de Brimonidina a ratas durante 7 días a dosis diarias de 4 mg/kg, no se observó ninguna inducción o inhibición marcada de las enzimas hepáticas del citocromo P450.~~

~~h) Metabolismo sistémico y excreción.~~

~~La Brimonidina es ampliamente metabolizada en ratones, ratas, perros y monos. Al igual que en los humanos, las principales vías metabólicas de la Brimonidina son la oxidación del carbono alfa de la fracción de quinoxalina y la ruptura oxidativa del anillo de imidazolina. Aproximadamente un 60-70% de la dosis sistémica fue excretada a través de la orina, mientras que por vía fecal se excreta solamente el 15-30% de la dosis.~~

8.2 Farmacocinética Clínica.

- COMBIGAN®

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de Brimonidina y Timolol administrados como tratamiento en monoterapia 2 veces al día durante 7 días comparados con COMBIGAN®; para lo cual se llevó a cabo un estudio cruzado de tres periodos (Combinación, Brimonidina y Timolol, BID cada uno) en 16 individuos sanos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las AUC de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

tratamientos en monoterapia y **COMBIGAN**®.

- Los valores medios de C_{max} plasmática de Brimonidina proveniente de **COMBIGAN**® [$0,0327 \pm 0,015$ (promedio $\pm$ DS, N=15)] y de Brimonidina 0,2% solución oftálmica [$0,0347 \pm 0,0226$ ng/mL (N=16)] y, . Indicaron que no hubo diferencia aparente.
- Los valores medios de C_{max} plasmática de Timolol proveniente de **COMBIGAN**® fueron $0,406 \pm 0,216$ (promedio $\pm$ DS, n=15) y $0,507 \pm 0,269$ ng/mL (N=14) para Timolol 0,5%. Aunque la C_{max} de Timolol fue aproximadamente 20% menor en el tratamiento con **COMBIGAN**®, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,088$).

Después de la aplicación ocular de **COMBIGAN**® en humanos sanos, la vida media sistémica aparente fue de 7 horas.

- **Brimonidina.**

~~Para monitorear las concentraciones de los compuestos activos, se realizaron 2 estudios Fase III en un subconjunto de pacientes, donde las concentraciones plasmáticas de Brimonidina y Timolol del grupo tratado con **COMBIGAN**® dos veces al día fueron 30-40% inferiores a sus respectivos valores en monoterapia. En el caso de Brimonidina, la diferencia parece deberse a la dosificación de **COMBIGAN**® dos veces al día y 3 veces al día para **ALPHAGAN**®.~~

~~Se observaron concentraciones plasmáticas de Timolol más bajas con **COMBIGAN**®, que con Timolol al 0,5% como monoterapia, que resultaron de una absorción sistémica más lenta de Timolol debido aparentemente a una concentración de Cloruro de Benzalconio menor en **COMBIGAN**®, en lugar de una interacción fármaco-fármaco (Brimonidina-Timolol).~~

~~Después de administrar por vía oral en animales y humanos, Brimonidina y sus metabolitos fueron eliminados rápidamente de la circulación sistémica vía excreción urinaria. Una pequeña cantidad de la dosis fue excretada como fármaco inalterado en la orina. Aproximadamente el 87% de una dosis radioactiva administrada por vía oral se eliminó en seres humanos en 120 horas, y el 74% se encontró en la orina.~~

Después de la administración ocular de una solución oftálmica de Brimonidina 0,2% en humanos; la concentración plasmática es baja, no se metaboliza ampliamente en el ojo humano y se une aproximadamente en un 29% a proteínas plasmáticas. Encontrándose una relación sangre-plasma de la radiactividad total de aproximadamente 1 después de la administración oral de Brimonidina marcada con ^{14}C .

La semivida media aparente en la circulación sistémica fue aproximadamente de 3 horas, después de la administración tópica en humanos.

Después de la administración oral de Brimonidina en humanos, se absorbe bien y es metabolizada extensivamente a nivel sistémico. Estudios in vitro, con hígado animal y humano, indican que el metabolismo se ve mediado en gran parte por la aldehído

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

oxidasa y el citocromo P450. Por lo tanto, la eliminación sistémica parece ser principalmente un metabolismo hepático.

La mayor parte de la dosis (alrededor del 74% de la dosis) se excretó como metabolitos en orina en el transcurso de cinco días; no se detectó medicamento inalterado en la orina. Las principales vías metabólicas de la Brimonidina son mediante la oxidación del carbono alfa de la fracción de quinoxalina al derivado de quinoxalina-2, 3-diona y la ruptura oxidativa del anillo de imidazolina a la arilguanidina. Los metabolitos de quinoxalol son metabolizados adicionalmente por glucuronidación.

La rápida eliminación del metabolismo sistémico a los metabolitos polares parece limitar la distribución de los tejidos y la exposición corporal a la Brimonidina.

Después de la administración ocular de una solución de Brimonidina al 0,2% dos veces al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas fueron bajas (C_{max} media fue 0,06 ng/mL). El área bajo la curva de concentración plasmática -tiempo durante 12 horas en estado estacionario (AUC 0-12 h) fue de 0,31 ng·h/mL, en comparación con 0,23 ng·h/mL después de la primera dosis. La vida media aparente en la circulación sistémica fue de aproximadamente 3 horas en humanos después de la dosificación tópica.

La Brimonidina se une amplia y reversiblemente a la melanina en los tejidos oculares sin ningún efecto perjudicial. La acumulación no se produce en ausencia de melanina.

La Brimonidina no se metaboliza en gran medida en los ojos humanos.

- Timolol.

Después de la administración ocular de una solución de colirio al 0,5% en seres humanos sometidos a cirugía de cataratas, la concentración máxima de Timolol fue de 898 ng/mL en el humor acuoso después de una hora de la dosis. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente, donde se metaboliza ampliamente en el hígado. La semivida de Timolol en plasma es de unas 7 horas. El Timolol se metaboliza parcialmente en el hígado, excretándose el Timolol y sus metabolitos por el riñón. El Timolol no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.

La exposición sistémica a Timolol administrado por vía oral se absorbe rápida y casi completamente (~ 90% de disponibilidad). Las concentraciones plasmáticas detectables de Timolol ocurren dentro de la primera media hora después de la administración y las concentraciones plasmáticas máximas se producen aproximadamente 1 a 2 horas después de la administración. La vida media de eliminación aparente de Timolol en plasma es de 4 horas, no presentando cambios en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El Timolol es parcialmente metabolizado en el hígado, siendo excretado como Timolol inalterado y metabolitos por el riñón, no presentando demasiada unión a las proteínas plasmáticas (~ 60%). Después de la administración oral, el Timolol está sujeto a un metabolismo moderado de primer paso (~ 50%), eliminándose sólo una

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

pequeña cantidad de medicamento inalterado en la orina, junto con sus metabolitos después de la administración oral.

9. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

La dosis usualmente recomendada es una gota de **COMBIGAN®** en el(los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día, con un intervalo aproximado de 12 horas entre cada dosis.

Al igual que con cualquier colirio oftálmico, para disminuir la absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto interno (oclusión puntual) por al menos 1 minuto. Se debería realizar inmediatamente después de instilar cada gota.

Si está utilizando más de un medicamento, se recomienda esperar al menos 5 minutos entre la aplicación de **COMBIGAN®** y otros medicamentos.

COMBIGAN® es una solución de uso tópico, exclusivamente oftálmico, de uso continuo.

Venta bajo receta médica.

10. INTERACCIONES.

10.1 Antihipertensivos/Glucósidos Cardiacos.

Debido a la Brimonidina, **COMBIGAN®** puede producir efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o bradicardia marcada, se aconseja tener precaución al utilizar medicamentos concomitantes tales como antiarrítmicos (incluyendo Amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, Guanetidina antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos.

10.2 Agentes Bloqueadores Beta Adrenérgicos.

Los pacientes que están recibiendo tratamiento con un agente beta-bloqueador adrenérgico (vía oral o intravenosa) y **COMBIGAN®**, deben ser observados por potenciales efectos aditivos de bloqueo beta adrenérgico, tanto sistémicos como en la presión intraocular. No se recomienda el uso concomitante de dos agentes bloqueadores beta adrenérgicos.

10.3 Antagonistas del Calcio o Medicamentos Depletores de Catecolaminas.

Se recomienda observar cuidadosamente cuando se administra Maleato de Timolol a pacientes que están recibiendo medicamentos bloqueadores del canal del calcio vía oral o intravenosa, o medicamentos depletores de catecolamina, tales como reserpina o agentes bloqueadores beta adrenérgicos, ya que existe la posibilidad que ocurran efectos aditivos tales como hipotensión, alteraciones en la conducción atrioventricular, insuficiencia ventricular izquierda y/o bradicardia intensa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

10.4 Depresores del SNC.

Aunque no se han realizado estudios específicos sobre interacción con **COMBIGAN®**, se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

10.5 Agentes midriáticos.

~~Aunque el Timolol tiene poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila,~~ ocasionalmente se ha reportado midriasis resultante del uso concomitante de Timolol y agentes midriáticos como Epinefrina.

10.6 Inhibidores CYP2D6.

Se ha reportado el bloqueo beta adrenérgico potenciado (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6, como Quinidina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y Timolol, probablemente debido a que la Quinidina inhibe el metabolismo del Timolol a través de las enzimas del citocromo P-450, CYP2D6.

10.7 Clonidina.

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos pueden exacerbar una hipertensión de rebote derivada de la suspensión de Clonidina. No hay reportes de exacerbación de hipertensión de rebote con Maleato de Timolol oftálmico.

10.8 Antidepresivos.

Se ha reportado que los antidepresivos tricíclicos disminuyen el efecto hipotensor de la Clonidina administrada vía sistémica. Se desconoce si el uso concomitante de estos agentes con **COMBIGAN®** en humanos pueda conducir a interferencia con el efecto reductor de la PIO.

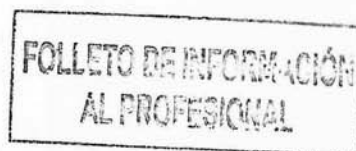
No hay datos disponibles sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de **COMBIGAN®**; sin embargo, se aconseja tener precaución en pacientes que estén tomando antidepresivos tricíclicos, ya que pueden o no afectar el metabolismo y la recaptación de aminas circulantes.

La administración simultánea de inhibidores de monoaminoxidas (iMAOs) y **COMBIGAN®** está contraindicada. Los pacientes deben esperar 14 días luego de interrumpir el uso de iMAOs antes de comenzar la terapia con **COMBIGAN®**.

10.9 Otros.

Se debe tener precaución al utilizar concomitantemente con productos de contraste iodados o con lidocaína administrada por vía intravenosa.

La Cimetidina, Hidralazina y el alcohol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Timolol.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

11. REACCIONES ADVERSAS.

11.1 Experiencia Clínica.

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos en el que se incluyeron 385 pacientes, los cuales fueron tratados con COMBIGAN® hasta por 12 meses. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron hiperemia conjuntival (alrededor del 15% de los pacientes) y sensación de ardor en el ojo (alrededor del 11% de los pacientes). Sin embargo, la mayoría de las reacciones fueron transitorias y leves.

La información obtenida de estos estudios se resume a continuación en las siguientes tablas:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Tabla 1. *Reacciones Adversas $\geq 1\%$ en Pacientes Tratados con COMBIGAN® (N=385).*

	Reacciones Adversas Relacionadas al Tratamiento	Todas las Reacciones Adversas
Alteraciones Oculares		
Hiperemia conjuntival	56 (14,5%)	66 (17,1%)
Sensación de ardor ocular	42 (10,9%)	43 (11,2%)
Sensación de puntadas en el ojo	24 (6,2%)	25 (6,5%)
Prurito ocular	21 (5,5%)	22 (5,7%)
Conjuntivitis alérgica	20 (5,2%)	20 (5,2%)
Foliculitis conjuntival	19 (4,9%)	19 (4,9%)
Alteraciones visuales	14 (3,6%)	18 (4,7%)
Lagrimo continuo (epifora)	12 (3,1%)	14 (3,6%)
Ojo seco	12 (3,1%)	12 (3,1%)
Queratitis puntiforme superficial	12 (3,1%)	14 (3,6%)
Eritema palpebral	11 (2,9%)	16 (4,2%)
Blefaritis	11 (2,9%)	16 (4,2%)
Secreción ocular	10 (2,6%)	12 (3,1%)
Edema palpebral	10 (2,6%)	11 (2,9%)
Erosión corneal	10 (2,6%)	14 (3,6%)
Dolor ocular	6 (1,6%)	8 (2,1%)
Irritación ocular	6 (1,6%)	8 (2,1%)
Sensación de cuerpo extraño	5 (1,3%)	8 (2,1%)
Picazón en el párpado	4 (1%)	4 (1%)
Hipertrofia papilar	3 (0,8%)	4 (1%)
Fotofobia	2 (0,5%)	4 (1%)
Empeoramiento de Agudeza visual	2 (0,5%)	4 (1%)
Manchas Flotantes	1 (0,3%)	4 (1%)
Alteraciones Cardíacas		
Bradicardia	2 (0,5%)	5 (1,3%)
Alteraciones Gastrointestinales		
Sequedad Bucal	8 (2,1%)	8 (2,1%)
Diarrea	3 (0,8%)	5 (1,3%)
Nauseas	2 (0,5%)	8 (2,1%)
Alteraciones Generales y del Sitio de Administración		
Astenia	8 (2,1%)	11 (2,9%)
Alteraciones del Sistema Inmune		
Dermatitis Alérgica de Contacto	1 (0,3%)	4 (1%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

<u>Alteraciones del Sistema Nervioso</u>		
<u>Somnolencia</u>	<u>6 (1,6%)</u>	<u>6 (1,6%)</u>
<u>Dolor de Cabeza</u>	<u>4 (1%)</u>	<u>9 (2,3%)</u>
<u>Vértigo</u>	<u>3 (0,8%)</u>	<u>5 (1,3%)</u>
<u>Alteraciones Psiquiátricas</u>		
<u>Depresión</u>	<u>4 (1%)</u>	<u>9 (2,3%)</u>
<u>Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas</u>		
<u>Rinitis</u>	<u>3 (0,8%)</u>	<u>6 (1,6%)</u>
<u>Desordenes Vasculares</u>		
<u>Hipertensión</u>	<u>4 (1%)</u>	<u>25 (6,5%)</u>

Tabla 2. *Reacciones Adversas < 1% en Pacientes Tratados con **COMBIGAN®** (N=385).*

	<u>Reacciones Adversas Relacionadas al Tratamiento</u>	<u>Todas las Reacciones Adversas</u>
<u>Alteraciones Oculares</u>		
<u>Edema Conjuntival</u>	<u>2 (0,5%)</u>	<u>2 (0,5%)</u>
<u>Dolor del Párpado</u>	<u>2 (0,5%)</u>	<u>2 (0,5%)</u>
<u>Conjuntivitis Folicular</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>1 (0,3%)</u>
<u>Conjuntivitis</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>2 (0,5%)</u>
<u>Blanqueamiento Conjuntival</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>1 (0,3%)</u>
<u>Edema Corneal</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>1 (0,3%)</u>
<u>Infiltración Corneal</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>1 (0,3%)</u>
<u>Desprendimiento Vítreo</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>3 (0,8%)</u>
<u>Alteraciones Vasculares</u>		
<u>Hipotensión</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>2 (0,5%)</u>
<u>Alteraciones Gastrointestinales</u>		
<u>Alteración del Gusto</u>	<u>1 (0,3%)</u>	<u>1 (0,3%)</u>

11.2 Reacciones Adversas Adicionales.

Se han reportado efectos adversos relacionados a los componentes individuales del producto y que pueden también potencialmente producirse con **COMBIGAN®**.

Brimonidina Tartrato

- **Alteraciones oculares:** Blanqueamiento conjuntival, Edema conjuntival, Conjuntivitis, Iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- **Alteraciones del sistema inmune:** Reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacción cutánea (eritema, edema facial, prurito, sarpullido), Vasodilatación.
- **Alteraciones psiquiátricas:** insomnio.
- **Alteraciones cardíacas:** arritmias/palpitaciones (incluidas bradicardia y taquicardia).
- **Alteraciones vasculares:** hipotensión, síncope.
- **Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas:** Resequedad nasal, síntomas respiratorios superiores, disnea.
- **Alteraciones gastrointestinales:** Alteración del gusto, síntomas gastrointestinales.

Timolol (administración ocular).

- **Alteraciones Oculares:** disminución de la sensibilidad corneal, diplopia, ptosis, desprendimiento coroidal (después de cirugía de filtración), cambios refractivos, (en algunos casos, debido a la retirada de terapia miótica), conjuntivitis, edema macular cistoide, queratitis Pseudopenfigoide.
- **Alteraciones Psiquiátricas:** Cambios de comportamiento y trastornos psiquiátricos incluyendo ansiedad, confusión, desorientación, alucinaciones, insomnio, pérdida de memoria, nerviosismo, pesadillas, disminución de la lívido.
- **Alteraciones del Sistema Nervioso:** pérdida de la memoria, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, isquemia cerebral, accidente vascular cerebral, síncope.
- **Alteraciones del Oído y del Laberinto:** tinnitus.
- **Alteraciones Cardíacas:** bloqueo cardíaco, paro cardíaco, arritmias, bradicardia, Bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.
- **Alteraciones Vasculares:** hipotensión, accidente cerebro vascular, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos.
- **Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas:** broncoespasmo, (predominantemente en pacientes con enfermedad bronco espástica preexistente), disnea, tos, insuficiencia respiratoria, congestión nasal, infección de las vías respiratorias superiores.
- **Alteraciones Gastrointestinales:** náuseas, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, anorexia, disgeusia, vómitos.
- **Alteraciones de la Piel y Tejido Subcutáneo:** alopecia, rash psoriasiforme, rash cutáneo o exacerbaciones de psoriasis.
- **Alteraciones Músculos Esqueléticos, del Tejido Conectivo y Óseo:** lupus eritomatoso sistémico, mialgia.
- **Alteraciones Renales y Urinarios:** enfermedad de Peyronie.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- **Alteraciones Generales y Condiciones del Lugar de Administración:** edema, dolor pectoral.
- **Alteraciones del Sistema Inmune:** Reacciones alérgicas sistémicas incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción generalizada y localizada, prurito, urticaria; Lupus eritematoso sistémico.
- **Alteraciones Metabólicos y de Nutrición:** Hipoglicemia en pacientes diabéticos.
- **Alteraciones del Sistema Reproductivo y Mamario:** Disminución de la lívido. Enfermedad de Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

11.3 Experiencia Post Marketing.

Durante la comercialización de COMBIGAN® se ha identificado un grupo de reacciones adversas que han sido reportadas en forma voluntaria por los pacientes, por lo que no se puede establecer una relación causal al uso del medicamento.

- **Alteraciones oculares:** Visión borrosa, disminución de la agudeza visual.
- **Alteraciones del sistema nervioso:** Vértigo.
- **Alteraciones cardíacas:** Bradicardia.
- **Alteraciones vasculares:** Hipotensión.
- **Alteraciones gastrointestinales:** Nauseas.
- **Alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos:** Eritema facial.

11.4 Reacciones Adversas Serias Informadas en Pacientes Pediátricos.

Varias reacciones adversas serias han sido reportadas en relación a la administración de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina al 0,2% en lactantes entre 28 días y 3 meses. Estas reacciones incluyen: bradicardia, hipotensión, hipotermia, hipotonía, apnea, disnea, hipoventilación, cianosis y letargia, resultando en hospitalización. Luego de la suspensión del tratamiento con Tartrato de Brimonidina al 0,2%, los lactantes se recuperaron sin secuelas.

12. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS.

No se recomienda conducir ni manejar herramientas o máquinas, si está utilizando COMBIGAN®, ya que podría causar fatiga y/o somnolencia (disminución del estado de alerta), visión borrosa transitoria o alteraciones visuales. Debe indicarse al paciente esperar hasta que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinaria.

13. SOBREDOSIS.

La información disponible de sobredosis con COMBIGAN® en humanos es limitada. Se ha reportado bradicardia al utilizar COMBIGAN® en dosis superiores de las recomendadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

a) Sobredosis con Solución Oftálmica de Timolol Maleato.

Ha habido reportes de sobredosis accidental con Timolol solución oftálmica, resultando en efectos sistémicos similares a los observados con sobredosis de agentes beta-bloqueadores adrenérgicos sistémicos. Producen síntomas similares en como mareos, cefalea, falta de aire, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco.

Un estudio en pacientes con insuficiencia renal, demostró que Timolol no se dializa fácilmente.

b) Sobredosis con Solución de Tartrato de Brimonidina 0,2%.

En esos casos, los eventos reportados han sido generalmente aquellos descritos en los efectos adversos (Ver sección 11).

En recién nacidos, lactantes y niños que reciben solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina como parte del tratamiento médico para glaucoma congénito o por ingestión oral accidental, se han descrito síntomas de sobredosis como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia. Mientras que en adultos ha información muy limitada en relación a la ingesta accidental de Brimonidina en solución oftálmica, sólo se ha reportado hipotensión.

Adicionalmente se ha descrito que las sobredosis orales de otros alfa-2-agonistas causan síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y ataques.

Si se produce sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

14. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

14.1 Embarazo.

No se dispone de información de estudios adecuados y bien controlados con COMBIGAN® en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, COMBIGAN® debe ser utilizado con precaución durante el embarazo sólo si el potencial beneficio supera el eventual riesgo para el feto.

14.2 Lactancia.

Se han detectado concentraciones de Timolol en leche humana, después de ser administrado por vía oral y oftálmica. Estudios Preclínicos con Brimonidina, han demostrado que es eliminada a través de la leche en ratas.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves por el uso de Timolol o Tartrato de Brimonidina en lactantes, se debe evaluar suspender la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

14.3 Uso pediátrico.

El uso de COMBIGAN en pacientes pediátricos actualmente no es recomendado. No se dispone de estudios específicos en niños menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

La seguridad y eficacia en niños y adolescentes no ha sido demostrada.

~~Estudios clínicos realizados en niños entre 2 a 7 años, con glaucoma mal controlado con beta-bloqueadores, mostraron tener mayor incidencia y severidad de somnolencia al ser tratados con Tartrato de Brimonidina al 0,2% asociado a un beta-bloqueador, la que disminuyó a medida que aumentaba la edad y el peso del niño; por lo tanto la somnolencia fue más frecuente en niños menores de 2 años y con un peso igual o inferior a 20 kg.~~

~~Se ha observado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en recién nacidos, lactantes y niños que reciben Brimonidina, ya sea por glaucoma congénito o por ingestión accidental.~~

14.4 Uso Geriátrico.

En general no se han observado diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

14.5 Pacientes con Insuficiencia Hepática y Renal.

No se dispone de estudios específicos en este tipo de pacientes; de modo que se debe tener precaución con su tratamiento.

14.6 Pacientes con Alteraciones Cardíacas.

COMBIGAN® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (por ejemplo, enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades.

14.7 Pacientes con Alteración Vascular.

Pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves, como el fenómeno de Raynaud deben ser tratados con precaución.

14.8 Pacientes con Enfermedad Obstructiva Crónica (EPOC).

En aquellos pacientes con EPOC de gravedad leve o moderada, no está recomendado el uso de beta-bloqueadores; sin embargo, si se considera necesario utilizar **COMBIGAN®**, debe ser administrado con precaución.

14.9 Pacientes con Diabetes Mellitus.

Los medicamentos beta-bloqueadores, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes inestable), ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

14.10 Pacientes con Hipertiroidismo.

Los medicamentos con acción beta-bloqueadora pueden enmascarar signos de hipertiroidismo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

15. PRESENTACIÓN.

COMBIGAN® es suministrado estéril en un frasco gotario de polietileno de baja densidad opaco (color blanco) con tapa de poliestireno de alto impacto (color azul) en presentaciones de 5 mL ó 10 mL de solución oftálmica de Tartrato de Brimonidina 0,2% y Timolol 0,5%.

16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Almacenar **COMBIGAN®** en su envase original, protegido de la luz, el calor, a no más de 25° C.

Mantener lejos del alcance de los niños.

Tape y cierre bien el frasco, después de usar **COMBIGAN®**.

No utilice **COMBIGAN®** después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El producto debe ser eliminado después de la fecha de vencimiento.

CCDS V3.1 V.RA06_17



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

REFERENCIAS.

- (1) 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
- (2) 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
- (3) US Package Insert for TIMOPTIC® 0.25% and 0.5% (timolol maleate ophthalmic solution), MERCK & CO., INC. Issued September 2005
- (4) US Package Insert for COMBIGAN® (brimonidine tartrate/timolol maleate ophthalmic solution) 0.2%/0.5% Rev. 2008
- (5) Allergan Inc. Huntingdon Research Centre ALG32/943075 Report PK 95-017 (dated Feb 1995): Placental Transfer and Milk Secretion Studies in the Rat After Single Oral Doses
- (6) US Package Insert for IOPIDINE® (apraclonidine hydrochloride) 0.5% as Base
- (7) Burke, J. The alpha-2 agonist brimonidine does not interact negatively with monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants in experimental models. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:S825.
- (8) Allergan, Inc. Technical Report PA-2001-164 (dated Jun 2001): 12-Month Interim Stability Report for Primary Registration Batches of Brimonidine Tartrate 0.2%/Timolol 0.5% Ophthalmic Solution (9262X)
- (9) Jeon YT, Luo C, Gluchowski C, et al. Synthesis of analogs of UK-14,304: Pharmacological evaluation at cloned human alpha adrenergic receptors. Am Chem Soc. 1993;206:52.
- (10) Munk S, Gluchowski C, Dolby L, et al. Analogs of UK-14,304 as α_2 -adrenoceptor agonists. Twist and agent polarity as design elements. Bioorganic and Medicinal Chem Let. 1994;4:459-462.
- (11) Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41 (Suppl 1):S9-S18.
- (12) Cantor LB, Burke J. Drug evaluation - pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal and arthritis: Brimonidine. Exp Opin Invest Drugs. 1997;6:1063-1083.
- (13) Burke J, Wheeler L, Manlapaz C, et al. Therapeutic use of α_2 -adrenoceptor agonists in glaucoma. In: Lanier S, Limbird L, ed. Alpha2-adrenergic Receptors: Structure, Function and Therapeutic Implications. Reading, UK: Harwood Academic Publishers, 1996;179-187.
- (14) Allergan, Inc. Biological Science Report No: BIO-04-008 (dated Feb 1994). Brimonidine and Iopidine: Receptor Pharmacology and IOP Responses in Rabbits and Monkeys
- (15) Allergan, Inc. Biological Science Report No: BIO-94-005 (dated Feb 1994): Effects of the Alpha-2-Agonists, Brimonidine and Clonidine, on Arteriolar Caliber in the Microvasculature Associated with Human Retinal Xenografts in the Hamster Cheek Preparation
- (16) Allergan, Inc. Final Report of Study 190342-005: A Multicenter, Investigator-masked, Randomized, Vehicle-controlled, Parallel, 1 Month Study of the Safety, Efficacy, and Acceptability, of Three-times-daily Dosed 0.1% and 0.2% Brimonidine-Purite™ Compared with Brimonidine-Purite™ Vehicle and Timoptic® in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- (17) Burke JA, Potter DE. Ocular effects of a relatively selective alpha 2 agonist in cats, rabbits and monkeys. *Curr Eye Res.* 1986;5:665-676.
- (18) Lee PY, Serle JB, Podos SM, et al. Time course of the effect of UK 14304-18 (brimonidine tartrate) on rabbit uveoscleral outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33 (Suppl):1118.
- (19) Serle JB, Steidl S, Wang RF, et al. Selective alpha 2-adrenergic agonists B-HT 920 and UK14,304-18: Effects on aqueous humor dynamics in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1158-1162.
- (20) Allergan, Inc. Biological Science Report No. BIO-94-012 (dated Mar 1994): Suppression of Aqueous Humor Flow by Brimonidine in Pigmented Rabbits
- (21) Allergan, Inc. Biological Science Report No. BIO-94-009 (dated Jan 1994): IOP Response to Brimonidine in Monkeys: Mechanism of Action
- (22) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:1514-1517.
- (23) Gabelt BT, Robinson JC, Hubbard WC, et al. Apraclonidine and brimonidine effects on anterior ocular and cardiovascular physiology on normal and sympathectomized monkeys. *Exp Eye Res.* 1994;59:633-644.
- (24) Allergan, Inc. Final Clinical Report S342-109-7829 (dated Jan 1990): A Five Day Study to Determine the Efficacy and Safety of SK&F 190342-LF with Subjects with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension
- (25) Epstein DL, Krug JH, Hertzmark E, et al. A long-term clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology.* 1989;96:1460-1467.
- (26) Novack GD. Beta-blockers. *Ophthalmol Clin of N Am.* 1989;2:77-96.
- (27) Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. *Diagnosis and therapy of the glaucomas.* 7th rev ed. St Louis, MO: Mosby 1999.
- (28) Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:8-14.
- (29) Zimmerman TJ, Fechtner RD. Maximal medical therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1579-1580.
- (30) 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
- (31) Allergan, Inc. Report PK-00-207 (dated Feb 2001): A Pharmacokinetic Report for Study 190342-016T Titled "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% Brimonidine Tartrate) and Timoptic® (0.5% Timolol) Monotherapy Twice Daily, in Normal, Healthy, Adult Subjects for Seven Days"
- (32) Yoles E, Muler E, Schwartz M, Burke J, WoldeMussie E, Wheeler L. Injury-induced secondary degeneration of rat optic nerves can be attenuated by α 2-adrenoceptor agonists AGN 191103 and brimonidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(3):S114.
- (33) Allergan Inc. Report No. BIO-97-124 (dated Aug 1997): Protection of Photoreceptors by Brimonidine

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- (34) Lai RK, Hasson D, Chun T, Wheeler L. Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine. XIth Congress of the European Society of Ophthalmology. 1997;439-444.
- (35) Lai RK, Hasson D, Chun T, Wheeler L. Anti-glaucoma agent brimonidine protects retinal function after ischemic injury. Ophthalmic Research. 1997;29(S1):118.
- (36) Allergan, Inc. Report PK-01-059 (dated May 2001): A Pharmacokinetic Report Summarizing 3 Month Therapeutic Drug Monitoring Data From The Allergan Study 190342-012T-01 Titled "A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine 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"
- (37) Allergan, Inc. Report PK-01-070 (dated Jun 2001): A Pharmacokinetic Report Summarizing 3 Month Therapeutic Drug Monitoring Data From Allergan Study 190342-013T-01 Titled "A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine 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"
- (38) Ashton P, Podder SK, Lee VHL. Formulation effects on conjunctival penetration of four beta blockers in the pigmented rabbit: A comparison with corneal penetration. Pharm Research. 1991;8:1166-1174.
- (39) Allergan, Inc. Report PK-95-094 or A342-106-7831 (dated May 1995): An Evaluation of the Accumulation of Brimonidine in Plasma Following Single and Multiple Dosing of 0.2% Brimonidine Tartrate in Normal Subjects (Harris Labs, Lincoln NE).
- (40) Allergan Inc. Report No. PK 94-092 (dated Nov 1994): In Vivo Plasma Protein Binding of AGN190342 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys and Humans
- (41) Allergan, Inc. Pfizer Report (dated Aug 1975): The Drug Kinetics of UK-14,304 in Man Following Oral Administration
- (42) Allergan, Inc. Report No. PK 1991-021 (dated Jul 1991): In Vitro and In Vivo Ocular Metabolism of AGN 190342 in Albino Rabbits
- (43) Allergan, Inc. Report No. PK 1993-103 (dated Sep 1993): In Vitro Metabolism of AGN 190342 by Rabbit Liver Aldehyde Oxidase, Various Rabbit Liver Fractions and Bovine Milk Xanthine Oxidase
- (44) Allergan Inc. Report No. PK 95-021 (dated Apr 1995): Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of AGN 190342 Using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (MS) and MS/MS Analyses
- (45) US Package Insert for Timolide[®] Tablets (Timolol Maleate-Hydrochlorothiazide), USP. in Physicians' Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ, 1999.
- (46) Allergan, Inc. Report No. PK 1993-005 (dated Jan 1993): Ocular Disposition and Systemic Absorption of 14C-AGN 190342 After Multiple Ophthalmic Doses to Albino Rabbits
- (47) Allergan Inc. Report No. PK-1993-001 (dated Jan 1993): Ocular Disposition and Systemic Absorption of 14C AGN 190342 After Multiple Ophthalmic Doses to Pigmented Rabbits
- (48) Allergan Inc. Huntingdon Research Centre ALG/24 Report No. PK-94-074 (dated Aug 1994): 14C-AGN 190342-LF: Ocular Pharmacokinetic Studies After Multiple Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys
- (49) Allergan, Inc. Report PK-01-014 (dated May 2001): Ocular Distribution and Pharmacokinetics of Radioactivity Following a Single Ophthalmic Instillation of a 14C-Brimonidine Tartrate 0.2% / 3H-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- Timolol 0.5%; 14C-Brimonidine Tartrate 0.2%; and 3H-Timolol 0.5% Solution to Female Rabbit Eyes
- (50) Allergan, Inc. Report No. PK-1991-013 (dated May 1991): Ocular Melanin Binding of AGN 190342 In Vitro
- (51) Allergan, Inc. Report No. PK 1988-029 (dated Sep 1988): The Concentration of SK&F 190342 in Aqueous Humor and Systemic Blood After Multiple Doses to Rabbit Eyes
- (52) Allergan Inc. Report No. PK 1992-011 (dated Apr 1992): Ocular and Systemic Absorption of 14C-AGN 190342 After a Single Ophthalmic Eyedrop Administration to Pigmented Rabbit Eyes
- (53) Putterman GJ, Davidson J, Albert J. Lack of metabolism of timolol by ocular tissues. J. Ocular Pharmacol. 1985;(1):287-296.
- (54) Allergan, Inc. Report PK-00-010 (dated Feb 2000): Relative Ocular Bioavailability of 0.2% Brimonidine Purite® and 0.2% Alphagan PF to that of 0.2% ALPHAGAN® in Albino Rabbits
- (55) Allergan Inc. Huntingdon Research Centre ALG 23/932251 Report No. PK 94-073 14C-AGN 190342-LF (dated Aug 1994 with Amendment 1): Ocular Pharmacokinetic Studies After a Single Ocular Doses to Cynomolgus Monkeys
- (56) Allergan, Inc. Report PK-00-057 (dated Dec 2000): Toxicokinetic Analysis for Study No. TX 99-070 Entitled "0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Maleate Combination: A 6-month Ocular Toxicity Study in Rabbits"
- (57) Allergan Inc. Report No. PK-1992-040 (dated Jul 1992): Pharmacokinetics of AGN 190342 Following a Single Intravenous Administration in Mice
- (58) Allergan Inc. Report No. PK-1992-042 (dated Aug 1992): Pharmacokinetics of AGN 190342 in Male and Female Rats After a Single Intravenous Administration
- (59) Allergan Inc. Report No. PK-1992-077 (dated Nov 1992): Pharmacokinetic Analysis of AGN190342 in Dog Plasma for Protocol PK-1990-005 Absorption and Excretion of 14C AGN 190342-LF in the Beagle Dog Following Intravenous or Oral Administration
- (60) Allergan Inc. Report No. 1992-58 (dated Oct 1992): Pharmacokinetic Analysis of AGN 190342 in Monkey Plasma for Protocol PK 1990-005 Titled Absorption and Excretion of 14C-AGN190342-LF in the Cynomolgus Monkey Following Intravenous or Oral Administration
- (61) Allergan, Inc. Report No. PK-94-092 (dated Nov 1994): In Vivo Plasma Protein Binding of AGN 190342 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Monkeys, and Humans
- (62) Allergan, Inc. Hazelton, Deutschland (Münster, Germany) (dated Feb 1992): Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Oral Dose of 14C AGN 190342-LF in the Rat
- (63) Allergan Inc. Report No. PK 1992-013 (dated Nov 1991): The Effect of AGN 190342-LF on Rat Hepatic Drug Metabolizing Enzymes
- (64) Allergan, Inc. Report PK-00-124 (dated Jul 2000): Inhibition Screening: Cytochrome P450 Inhibition Screening of AGN 198240H, AGN 198206H, AGN 198207H, AGN 198068H, AGN 195795 and Brimonidine Using Human cDNA-expressed Enzymes
- (65) Allergan, Inc. Report PK-1991-027 (dated Aug 1991): Metabolic Profiling in Plasma, Urine, and Feces After Oral and Intravenous Administration of 14C-AGN 190342-LF to Mouse, Rat, Dog, and Monkey
- (66) Allergan, Inc. Report PK-1990-026 (dated Jan 1991): Mass Balance and Excretion of 14C-AGN 190342-LF After an Intravenous Dose to Rats
- (67) Allergan, Inc. Report PK-1991-002 (dated Apr 1991): Absorption and Excretion of 14C-AGN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- 190342-LF in the Beagle Dog Following Intravenous or Oral Administration. Biological Test Center
- (68) Allergan, Inc. Report PK-1991-026 (dated Sep 1991): Absorption and Excretion of 14C-AGN 190342-LF in the Cynomolgus Monkey Following Intravenous or Oral Administration. Biological Test Center
- (69) Allergan, Inc. Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) Study ALG/12 (dated Nov 1994): AGN 190342-LF: Potential Tumorigenic Effects in Prolonged Dietary Administration to Mice
- (70) Allergan, Inc. Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) Study ALG/13 (dated Jan 1995): AGN 190342-LF: Potential Tumorigenic Effects in Prolonged Dietary Administration to Rats
- (71) Allergan, Inc (dated Apr 1991): Evaluation of Ames Test
- (72) Allergan, Inc. Pharmakon Research International, Inc. (Waverly, PA) Study PH 301-AN-003090 (dated Jun 1991): Ames/Salmonella-E. Coli Liquid Pre-incubation Assay on AGN 190342-LF
- (73) Allergan Inc. Hazleton Laboratories (Washington, D.C.) Study HWA 14570-0-437J (dated Jul 1991): Measuring Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with Multiple Harvests
- (74) Allergan, Inc. Pfizer report on UK 14,304-18 (dated Mar 1975): Genetic Toxicology Report, UK 14,304-18
- (75) Allergan, Inc. Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH) Final Report of Study SLS-3202.3 (dated Mar 1991): Fertility and General Reproduction Study: Segment I Toxicity Study in Rats with AGN 190342-LF
- (76) Allergan, Inc. Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH) Study SLS-3202.18 (dated Jun 1994): An Oral Range-finding Study in Rats with AGN 190342-LF
- (77) Allergan, Inc. Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH) Study SLS-3202.15 (dated Oct 1994): An Oral Teratology Study in Rats with AGN 190342-LF.
- (78) Allergan, Inc. Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH) Study SLS-3202.16 (dated Aug 1994): An Oral Range-finding Teratology Study in Rabbits with AGN 190342-LF
- (79) Allergan, Inc. Springborn Laboratories, Inc. (Spencerville, OH) Study SLS-3202.17 (dated Oct 1994): An Oral Teratology Study in Rabbits with AGN 190342-LF
- (80) Allergan Inc. Report No. PK 95-035 (dated Apr 1995): Profiling of Brimonidine and Metabolites in Maternal and Fetal Tissues for Study No. ALG/32 Titled "14C- AGN 190342-LF: Placental Transfer and Milk Secretion Studies in the Rat After Single Oral Doses
- (81) Allergan, Inc. Springborn Laboratories (Spencerville, OH) Study SLS-3202.6 (dated Dec 1992): A Perinatal and Postnatal Study in Rats with AGN 190342-LF
- (82) Allergan, Inc. Final Report of Study 190342-015: A 3-Month, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Parallel Comparison of the Safety, Efficacy, and Tolerability of ALPHAGAN® T.I.D. VS Trusopt® t.i.d. as Adjunctive Treatment to Ophthalmic Beta-Blocker Treatment in Pediatric Glaucoma Patients
- (83) Allergan, Inc. Report TX99070 (dated Mar 2001): 0.2% Brimonidine Tartrate / 0.5% Timolol Combination: A 6-month Ocular Toxicity Study in Rabbits
- (84) Bloor BC. General pharmacology of α_2 -adrenoreceptors. Anaesthetic Pharmacol Rev. 1993;1:221-232.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

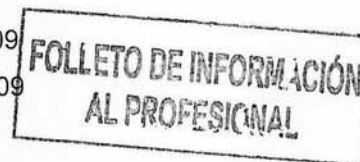
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- (85) Allergan, Inc. Hazelton, Deutschland (Münster, Germany) Final Report of Study HLD-804-001 (dated Jan 1993): 52 Week Oral Gavage Chronic Toxicity Study in Monkeys
- (86) Allergan, Inc. Pfizer Report on UK 14, 304-18 (dated 1974): Acute Toxicity Data
- (87) Standard Medical Practice
- (88) Schuman, JS, Horowitz B, et al. A 1-year Study of Brimonidine Twice Daily in Glaucoma and Ocular Hypertension. Arch Ophthalmol. 1997;115:847-852 (Final Clinical Report A342-103-7831)
- (89) Allergan, Inc. Final Report of Study A342-104-7831 (dated Mar 1996): The Long-term Safety and Ocular-hypotensive Efficacy of brimonidine Tartrate 0.2% in Subjects with Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension
- (90) Allergan, Inc. Final Report of Studies 190342-007 and 190342-008: A Multicenter, Double-masked, Randomized, Parallel, 3-month Study (with an Extension to 1 Year) of the Safety, Efficacy, and Acceptability of 0.15% and 0.2% Brimonidine-Purite® Compared with 0.2% Brimonidine Administered 3-times-daily in Subjects with Glaucoma or Ocular Hypertension
- (91) Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. Arch Ophthalmol. 1995 Jan;113(1):77-83.(Final Clinical Report A342-115-8042)
- (92) Allergan Inc. Final Clinical Report S342-101-7829 (dated Oct 1989):A Titration Study to Evaluate the Safety and Comfort of SK&F 190342-LF
- (93) Allergan Inc. Final Clinical Report S342-107-7831 (dated Feb 1990): The Safety, Comfort, Onset and Duration of Action of AGN 190342-LF 0.5% in Normal Subjects
- (94) Allergan Inc. Final Clinical Report S342-108-8042 (dated Aug 1990): The Safety, Comfort, Onset and Duration of Action of AGN 190342-LF in Normal Subjects
- (95) Allergan Inc. Report PK-98-130 (dated Nov 1998):A Single-center, Randomized, Double-masked, Vehicle-controlled, Parallel Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Ophthalmic 0.1% and 0.2% Brimonidine-Purite® Formulations in Healthy Subjects (Covance laboratories, Madison, WI)
- (96) Allergan Inc. Report PK 1992-007 (dated Feb 1992): Tissue Distribution of AGN 190342 in the Eye and Systemic Blood After a Single Ocular Dose to Albino Rabbit
- (97) Allergan Inc. Report PK-1993-021 (dated Apr 1993): The Effects of Multiple Topical Dosing on Intracameral Disposition of 3H-AGN 190342 in Albino Rabbit Eyes
- (98) Allergan Inc. Bio/dynamics. Inc. (East Millstone, NJ) Final Report of Study 90-3569 (dated Dec 1992): One Year Ocular Toxicity of AGN 190342-LF in Cynomolgus Monkeys Followed by a Two Month Recovery
- (99) Allergan Inc. Study 1610-1926-001 (dated Jul 1991): Six-month Chronic Ocular and Systemic Toxicity Study with Topical Applications of Various Concentrations of AGN 190342-LF in Rabbits
- (100) Allergan, Inc. Supporting Document for Pediatric Cases (Brimonidine), 2009
- (101) Allergan, Inc. Supporting Document for Intraocular Pressure Increased (Brimonidine), 2009
- (102) Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Allergy/Conjunctivitis Allergic (Brimonidine), 2009
- (103) Allergan, Inc. Supporting Document for Overdose (Brimonidine), 2009
- (104) Allergan, Inc. CSR 190342-019T (dated Aug 2004): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Parallel, Four-Week Study of the Safety and Efficacy of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Combination Ophthalmic Solution BID Compared with Concurrent

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

- ALPHAGAN® TID and Timolol® BID (0.2% brimonidine tartrate and 0.5% timolol) Ophthalmic Solutions and ALPHAGAN® (0.2% brimonidine tartrate) Ophthalmic Solution TID in Treatment-Naïve Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension
- (105) Allergan, Inc. Study Report 1610-1489-001 (dated Oct 1988): One Month Subacute Ocular and Systemic Toxicity Study on SK&F-190342-LF in Rabbits
- (106) Allergan, Inc. Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) Study ALG/10 (dated Jul 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Mice by Dietary Administration for 13 Weeks
- (107) Allergan, Inc. Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) Study ALG/16 (dated Nov 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Mice by Dietary Administration for Up to 13 Weeks
- (108) Allergan, Inc. Study Report 1610-2215-4 (dated Mar 1993): Three Month Toxicity Study of AGN 190342-LF in Rats by Oral Dose Administration
- (109) Allergan, Inc. Huntingdon Research Centre, Ltd. (Cambridgeshire, England) Study ALG/11 (dated Aug 1992): AGN 190342-LF: Preliminary Toxicity Study in Rats by Dietary Administration for 13 Weeks
- (110) Allergan, Inc. CSR 190342-506T (dated 2003): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Three-Arm, Parallel-group, 12-Week Study of the Efficacy and Safety of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Ophthalmic Combination BID Compared with Timoptol® 0.5% BID and ALPHAGAN® 0.2% BID in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension, with Elevated IOP on Monotherapy
- (111) Allergan, Inc. CSR 190342-507T (dated 2003): A Multicenter, Double-Masked, Randomized, Two-arm, Parallel-group Study of the Efficacy and Safety of 0.2% Brimonidine Tartrate/0.5% Timolol Ophthalmic Combination BID Compared with Concurrent Administration of Timoptol® 0.5% BID and ALPHAGAN® 0.2% BID for 12 Weeks in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension, with Elevated IOP on Monotherapy
- (112) Allergan, Inc. Supporting Document for Vision Blurred (COMBIGAN), 2009
- (113) Allergan, Inc. Supporting Document for Visual Acuity Reduced (COMBIGAN), 2009
- (114) Allergan, Inc. Supporting Document for Dizziness (COMBIGAN), 2009
- (115) Allergan, Inc. Supporting Document for Bradycardia (COMBIGAN), 2009
- (116) Allergan, Inc. Supporting Document for Hypotension (COMBIGAN), 2009
- (117) Allergan, Inc. Supporting Document for Nausea (COMBIGAN), 2009
- (118) Allergan, Inc. Supporting Document for Erythema (COMBIGAN), 2009
- (119) 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.
- (120) CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) Annex 1 (Rev. 2, dated Sep 2011): Proposed Changes in SmPC Based on Class Review of Systemic Effects of Ophthalmic Beta-blockers
- (121) Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.25% and 0.5% US Package Insert, 2004
- (122) Timolol GFS US Package Insert, 2007
- (123) Calenda E, Tournal F. Sinoatrial block induced by timolol eyedrops. Canadian Journal of



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBIGAN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Ophthalmology. 2007;42(1):149.

- (124) Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ. Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(2):286-293.
- (125) Rodriguez, RD, Schocken DD. Update on sick sinus syndrome, a cardiac disorder of aging. *Geriatrics*. 1990;45(1):26-36.
- (126) Walia HS, Walia SS, Emanuel ME. Sick sinus syndrome associated with topical timolol maleate instillation. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2:300-302.
- (127) Allergan, Inc. Huntingdon Research Centre ALG32/943075 Report No. PK 95-017 (dated 24Feb95): Placental Transfer and Milk Secretion Studies in the Rat After Single Oral Doses
- (128) Allergan, Inc. Supporting Document for Overdosage (COMBIGAN), 2012

