



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5931

BUENOS AIRES, 20 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019346-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COMBIGAN / TARTRATO DE BRIMONIDINA - MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TARTRATO DE BRIMONIDINA 0,2 % - MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0,5 %, aprobada por Certificado N° 52.670.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

mea



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montecarlo"

DISPOSICIÓN N°

5931

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada COMBIGAN / TARTRATO DE BRIMONIDINA - MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA ESTERIL, TARTRATO DE BRIMONIDINA 0,2 % - MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0,5 %, aprobada por Certificado N° 52.670 y Disposición N° 6968/05, propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 123.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6968/05 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 85, de



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2014 - Años de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

5931

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.670 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019346-13-3

DISPOSICIÓN N° 5931

js MCO

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.931** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.670 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: COMBIGAN / TARTRATO DE BRIMONIDINA - MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION \_OFTALMICA ESTERIL, TARTRATO DE BRIMONIDINA 0,2 % - MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0,5 %.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6968/05.-

Tramitado por expediente N° 147-0000-012100-05-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6968/05.-	Prospectos de fs. 67 a 123, corresponde desglosar de fs. 67 a 85.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

*[Firma]*  
 MCA



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.670 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..2.º..AGO..2014.....

Expediente N° 1-0047-0000-019346-13-3

DISPOSICIÓN N° 5931

Js *no*

Dr. OTTO A. ORSINGER  
 Sub Administrador Nacional  
 A.N.M.A.T.

*J*



5931

## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### PROYECTO DE PROSPECTO

**COMBIGAN™**  
**TARTRATO DE BRIMONIDINA 0,2%**  
**MALEATO DE TIMOLOL equivalente a TIMOLOL 0,5%**  
**Solución oftálmica estéril**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

#### Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Tartrato de Brimonidina 0,2 g  
Maleato de Timolol (equivalente a 0,5 g de timolol) 0,68 g  
*Excipientes:* Cloruro de Benzalconio; Fosfato Monobásico de Sodio, Fosfato Dibásico de Sodio, Hidróxido de Sodio y/o Acido Clorhídrico para ajustar pH, Agua purificada c.s.p 100 ml

#### ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

*Código ATC:* S01 E D51

#### INDICACIONES

COMBIGAN™ está indicado para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto o con hipertensión ocular que no responden satisfactoriamente a la monoterapia para la reducción de la presión intraocular (PIO) o en aquellos casos en que su uso se considere apropiado.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

##### **Mecanismo de acción:**

COMBIGAN™ está formado por dos sustancias activas, el tartrato de brimonidina y el maleato de timolol. Estos 2 elementos disminuyen la PIO elevada mediante mecanismos complementarios de acción y el efecto combinado produce una reducción

Por

  
**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 9912



5931

## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

de la PIO adicional al compararla con cualquiera de los compuestos administrados en forma separada. COMBIGAN™ tiene un rápido inicio de la acción.

El tartrato de brimonidina es un potente agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es 1.000 veces selectivo para el adrenoceptor alfa-2. La afinidad en los adrenoceptores alfa-1 y alfa-2 humanos es ~2.000 nM y ~2 nM, respectivamente. Esta selectividad no produce midriasis y la ausencia de vasoconstricción en microvasos asociada a los xenoinjertos retinales humanos.

La administración tópica de tartrato de brimonidina disminuye la PIO en humanos. Al usarse según las indicaciones, el tartrato de brimonidina reduce la PIO elevada con un efecto mínimo en los parámetros cardiovasculares.

Estudios fluorofotométricos en animales y humanos sugieren que el tartrato de brimonidina tiene un doble mecanismo de acción. La brimonidina disminuye la PIO al suprimir el ingreso de humor acuoso y aumentar la salida uveoescleral.

El timolol es un agente bloqueante del receptor adrenérgico beta1 y beta2 (no selectivo) que no tiene actividad significativa simpatomimética intrínseca, depresora miocárdica directa, o anestésica local (estabilizante de la membrana). El timolol disminuye la PIO al reducir la formación de humor acuoso.

Tanto la brimonidina como el timolol tienen un rápido inicio de la acción y el efecto hipotensivo ocular pico se observa a las 2 horas tras la administración de la brimonidina y de 1 a 2 horas para el timolol. La disminución significativa de la presión intraocular puede mantenerse por periodos de hasta 12 horas para la brimonidina y de 24 horas con una única dosis de timolol.

### Farmacocinética:

Las concentraciones plasmáticas de brimonidina y timolol se determinaron en un estudio cruzado completo en el que participaron 16 voluntarios saludables tratados con COMBIGAN™ y ALPHAGAN® 0,2% (solución oftálmica de tartrato de brimonidina) o TIMOPTIC® (solución oftálmica USP 0,5% de maleato de timolol), en dos administraciones por día, durante siete días, en tres periodos. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el ABC de la brimonidina o del timolol de la asociación presente en COMBIGAN™ y de las sustancias aisladamente, en monoterapia. Los valores promedio de la C<sub>max</sub> en plasma de brimonidina en los grupos tratados con COMBIGAN™ y ALPHAGAN® 0,2% (solución oftálmica de tartrato de brimonidina) fueron  $0,0327 \pm 0,015$  (promedio  $\pm$  DP, N = 15) y  $0,0347 \pm 0,0226$  ng/ml (N = 16), respectivamente, hecho que indica que no existe ninguna diferencia aparente. Los valores de la C<sub>max</sub> plasmática promedio de timolol en los grupos tratados con COMBIGAN™ y timolol 0,5% fueron  $0,406 \pm 0,216$  (promedio  $\pm$  DP, N = 15) y  $0,507 \pm 0,269$  ng/ml (N = 14). A pesar de que la C<sub>max</sub> de timolol fue aproximadamente el 20% inferior en el grupo tratado con COMBIGAN™, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,088).

MG

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 8312

59311



## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Tras la aplicación ocular de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) en voluntarios sanos, la vida media sistémica aparente fue de 7 horas.

El monitoreo terapéutico del medicamento se llevó a cabo en estudios clínicos de Fase III. Las concentraciones plasmáticas de brimonidina y timolol del grupo que recibió COMBIGAN™ dos veces por día fueron el 30-40% más bajas que los valores respectivos de la monoterapia. En el caso de la brimonidina, la diferencia parece deberse a la administración de COMBIGAN™ dos veces por día y de ALPHAGAN® tres veces por día.

Las concentraciones plasmáticas inferiores de timolol observadas con COMBIGAN™, en comparación con el timolol 0,5%, resultaron de una absorción sistémica más lenta del timolol, aparentemente debida a la baja concentración de cloruro de benzalconio en la fórmula de COMBIGAN™ y no a una interacción entre sustancias (brimonidina-timolol).

La brimonidina fue absorbida sistémicamente en individuos jóvenes y de edad avanzada luego de la instilación ocular de tartrato de brimonidina 0,2%. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas fueron bajas y la sustancia se eliminó rápidamente de la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzaron dentro de 1-4 horas tras la administración, con un  $T_{max}$  promedio de 2 horas.

La vida media aparente de la brimonidina en la circulación sistémica fue aproximadamente de 3 horas en promedio tras la administración ocular en una dosis única o múltiple. La  $C_{max}$  plasmática promedio de la brimonidina fue de 0,0413 ng/ml para los jóvenes y de 0,0524 ng/ml para personas de edad avanzada tras una dosis única. Tras la administración de dos dosis diarias durante 10 días, la  $C_{max}$  plasmática promedio de la brimonidina fue de 0,06 ng/ml.

El área por debajo de la curva de tiempo de concentración plasmática a las 12 horas en estado estable ( $AUC_{0-12h}$ ) fue de 0,31 ng·hr/ml, comparado con 0,23 ng·hr/ml tras la primera dosis.

La absorción y la eliminación sistémica no fueron afectadas por la edad, así como no se observaron diferencias estadísticamente significativas en plasma con relación a la  $C_{max}$ , a la vida media y al ABC de la brimonidina.

Tras la administración tópica en humanos, la brimonidina presenta una unión de aproximadamente el 29% a las proteínas plasmáticas. La proporción sangre-plasma de la radioactividad total fue de aproximadamente 1 tras la administración oral de brimonidina- $C^{14}$ .

La brimonidina es extensamente metabolizada sistémicamente en humanos.

La metabolización ocurre principalmente en el hígado, más probablemente por el citocromo P450 y aldehído oxidasa.

Las principales vías metabólicas de la brimonidina son la oxidación del carbono alfa de la parte quinoxalina en un derivado quinoxalino-2, 3-diona y la ruptura oxidativa del anillo imidazolina en arilguanidina. Los metabolitos quinoxálicos son posteriormente metabolizados por glucuronidación.

149

*Graciela Mosteirín*  
 GRACIELA MOSTEIRIN  
 DIRECTORA TECNICA  
 Farmacéutica M.N. 9312





5931

## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Tras la administración oral, la brimonidina y sus metabolitos son rápidamente eliminados de la circulación sistémica por excreción urinaria en animales y humanos. Una pequeña fracción de la dosis fue excretada inalterada en la orina. Aproximadamente el 87% de la dosis radioactiva administrada oralmente fue eliminada en humanos dentro de 120 horas, siendo el 74% encontrado en la orina. La rápida eliminación por el metabolismo sistémico en metabolitos polares parece limitar la distribución tisular y exposición corporal a la brimonidina.

La exposición sistémica al timolol tras la administración oral en humanos fue bien caracterizada. El timolol administrado por vía oral se absorbe en forma rápida y casi completa (~90% de biodisponibilidad). Concentraciones plasmáticas detectables de timolol ocurren dentro de la media hora siguiente a la administración y las concentraciones plasmáticas pico ocurren cerca de una a dos horas tras la administración. La vida media de eliminación aparente de timolol en plasma es de 4 horas. La vida media permanece esencialmente inalterada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El timolol se metaboliza parcialmente en el hígado y el timolol y sus metabolitos son excretados por los riñones. El timolol no se une extensamente a las proteínas plasmáticas (~60%). Tras una administración oral, el timolol sufre un moderado metabolismo de primer pasaje (~50%). Sólo una pequeña cantidad de sustancia inalterada aparece en la orina, junto con sus metabolitos, tras la administración oral.

### **Farmacocinética animal:**

#### **Absorción ocular**

La brimonidina y el timolol se absorben rápidamente tras la colocación tópica de una dosis única o de dosis múltiples de soluciones oftálmicas en conejos o monos. Las concentraciones en tejido pico generalmente se alcanzan dentro de 1 hora después de la colocación.

Tras la administración oftálmica única y múltiple, la brimonidina C<sup>14</sup> se absorbió y distribuyó a todas las partes de los ojos de conejos y monos. Se alcanzaron concentraciones relativamente altas en la córnea, conjuntiva, iris/cuerpo ciliar (el supuesto sitio de acción) y humor acuoso. La penetración corneal fue la principal vía de absorción ocular.

Tras dosis oftálmicas múltiples de tartrato de brimonidina 0,2% en conejos albinos, aproximadamente el 1,3% de la brimonidina estuvo biodisponible en forma intraocular.

#### **Distribución ocular**

Un estudio sobre la distribución ocular de la sustancia marcada radioactivamente en conejos blancos indicó un perfil de distribución ocular semejante para la brimonidina-C<sup>14</sup> presente en la asociación en COMBIGAN™ y en el tartrato de brimonidina 0,2% aislado, así como un perfil de distribución ocular semejante para el timolol-H<sup>3</sup> de COMBIGAN™ y timolol 0,5% aisladamente. Tanto el timolol como la brimonidina se distribuyen a todas las partes del ojo y se observan concentraciones relativamente

MA

  
GRACIELA MOSTEIRÍN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 9312



5931

## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

elevadas de las sustancias en la córnea, conjuntiva, iris, cuerpo ciliar y humor acuoso tras la administración de COMBIGAN™.

Tras una dosis ocular única de solución de tartrato de brimonidina C<sup>14</sup> 0,5%, la Cmax de humor acuoso en conejos albinos, conejos con pigmentación y monos cinomolgus fueron 2,16, 1,52 y 0,40 µg/ml, respectivamente. La Cmax iris-ciliar correspondiente fue 4,55, 16,9 y 63,0 µg/g.

Estas concentraciones generalmente se alcanzaron dentro de 1 hora tras la administración de la dosis.

La brimonidina se une en forma amplia y reversible a la melanina ocular en el iris-cuerpo ciliar de conejos con pigmentación y monos cinomolgus sin reacciones adversas, lo que produce una vida media de eliminación terminal larga de 196 horas.

### ***Metabolismo ocular***

La brimonidina no fue metabolizada en gran medida en los ojos de conejos, monos cinomolgus, o humanos. El timolol no fue metabolizado por los tejidos oculares en conejos albinos tras la administración oftálmica de timolol 0,5% solución oftálmica.

### ***Eliminación ocular***

Tras la colocación de ALPHAGAN® 0,2%, las concentraciones de brimonidina en el humor acuoso de conejos disminuyó en forma bifásica con una vida media inicial de aproximadamente 1 hora, seguida por una fase de eliminación terminal más lenta de 6 a 24 horas tras la administración de la dosis. Tras la colocación de tartrato de brimonidina 0,2%, la vida media de eliminación terminal en el humor acuoso de conejos con pigmentación y monos fue de 9 y 14 horas, respectivamente.

### ***Absorción sistémica y vida media***

La brimonidina se absorbió en la circulación sistémica y se eliminó rápidamente tras la aplicación por 2 semanas en ojos de conejos y monos. Las concentraciones plasmáticas pico de brimonidina se produjeron dentro de 1 a 4 horas. La Cmax plasmática media fue de 1,17 ng/ml en conejos que recibieron una dosis de solución al 0,2% y 3,25 ng/ml en monos que recibieron una dosis de solución al 0,5%. Tras una dosis ocular de brimonidina C<sup>14</sup>, la vida media aparente total de especies derivadas de la droga en la circulación sistémica fue de 3,5 horas en conejos y la vida media aparente de la brimonidina plasmática fue de 1,5 horas en monos.

En un estudio toxicocinético de 6 meses en conejos blancos, los valores de Cmax de timolol plasmáticos medios tras 25 semanas de dosis aplicada 3 veces por día en 1 ojo con COMBIGAN™ y el tratamiento con timolol 0,5% fueron 5,86 ng/ml y 10,4 ng/ml, respectivamente. Los valores Cmax de brimonidina plasmática medios tras 25 semanas de dosis aplicada 3 veces por día en un ojo con COMBIGAN™ y tartrato de brimonidina 0,2% fueron 1,39 ng/ml y 2,14 ng/ml, respectivamente.

*Hex*

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 8912



59 31

## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### ***Distribución sistémica***

Tras una dosis intravenosa, las concentraciones plasmáticas de brimonidina disminuyeron con el tiempo en forma bifásica con vidas medias de eliminación media de 20 minutos en ratones, 1 hora en ratas y perros, y 2,5 horas en monos. El volumen aparente de distribución, tras la administración intravenosa, fue de 4-8 l/kg en ratones, ratas, perros y monos. La brimonidina no se unió mucho a las células de la sangre. La proteína plasmática media que se une de brimonidina varió del 20-36% en ratones, ratas, conejos y monos tras la administración tópica o sistémica.

Se realizaron estudios de distribución en tejidos en ratas machos y hembras tras una dosis oral única de brimonidina C<sup>14</sup> de 1,48 mg/kg. Las concentraciones de radioactividad pico se produjeron en casi todos los tejidos corporales 0,5 horas o menos después de la aplicación de la dosis. Las concentraciones de radioactividad fueron mayores en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones de radioactividad fueron relativamente altas en tejidos con gran flujo sanguíneo, tales como el hígado, riñones, corazón y pulmones, suprarrenales y sangre, y bajas en el cerebro y la médula espinal. No hubo acumulación apreciable en la mayoría de los tejidos dado que las concentraciones de radioactividad disminuyeron a niveles muy bajos a las 48 horas tras la administración de la dosis.

### ***Inducción o inhibición de enzimas***

Tras la administración intraperitoneal en ratas por 7 días con dosis diarias de 4 mg/kg, la brimonidina no produjo ninguna inducción o inhibición marcadas de las enzimas P450 del citocromo del hígado.

### ***Metabolismo y excreción sistémicos***

La brimonidina fue ampliamente metabolizada en ratones, ratas, perros y monos. Como con los humanos, las principales vías metabólicas de la brimonidina son la oxidación de carbono alfa de la parte de quinoxalina y el clivaje oxidativo del anillo de imidazolina. Aproximadamente el 60-70% de la dosis sistémica se excretó en la orina. La excreción fecal representó el 15-30% de la dosis.

### ***Estudios clínicos / Farmacología***

Se realizaron estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%). Un estudio de Fase II de 7 días (N=73) con administración del medicamento dos veces por día comparó su eficacia, seguridad y tolerancia con la de una solución oftálmica de tartrato de brimonidina 0,2%, administrada tres veces al día y de timolol 0,5% administrado dos veces al día, ambos durante 7 días. El estudio demostró que la administración durante un período breve de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) fue bien tolerada con un perfil de seguridad semejante al de las sustancias aisladas y proporcionó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la presión

Mej

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 5012



5931

## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

intraocular de hasta 7,8 mm Hg en relación al basal en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos con una duración de tres meses y extensión a un año (N = 1.159) para evaluar la eficacia y seguridad de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) administrado dos veces al día comparado con la brimonidina administrada tres veces al día y el timolol administrado dos veces al día en pacientes con glaucoma e hipertensión ocular. El análisis de los resultados indicó que COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) proporcionó un control diurno de la PIO consistente, siendo superior al timolol y a la brimonidina en la reducción de la PIO elevada en pacientes con glaucoma e hipertensión ocular.

La disminución media desde el inicio en la PIO durante el control de 12 meses fue de 4,4 a 7,6 mm Hg con COMBIGAN™, 2,7 a 5,5 con la brimonidina y 3,9 a 6,2 mm Hg con el timolol. Las reducciones de PIO medias son significativamente mayores con COMBIGAN™ al compararlas con el timolol en todas las mediciones ( $P < .002$ ) y con la brimonidina a las 8 AM, 10 AM y 3 PM ( $P < .001$ ), pero no a las 5 PM. La incidencia de reacciones adversas relacionadas al tratamiento en el grupo de combinación fija de COMBIGAN™ fue inferior que la del grupo de brimonidina ( $P = .006$ ) pero superior que la del grupo de timolol ( $P < .001$ ). En conjunto, la incidencia de reacciones adversas relacionadas al tratamiento relacionadas a la alergia conjuntival e inflamación que típicamente se asocian a la brimonidina incluidas en cualquier combinación de reacciones tales como hiperemia conjuntival, prurito ocular y conjuntivitis folicular fue significativamente inferior en el grupo de COMBIGAN™ que en el grupo de brimonidina (26,0% vs 39,8%;  $P < .001$ ). El perfil de seguridad total de la terapia de brimonidina-timolol fija concordó con los resultados de los estudios previos de brimonidina y timolol como monoterapias. No surgieron preocupaciones con la terapia de brimonidina-timolol fija que no se hubiesen observado con las drogas componentes individuales. Se realizó un estudio clínico de 4 semanas (N=432) para determinar la seguridad y eficacia de COMBIGAN™ administrado dos veces por día, comparada con la brimonidina concurrente administrada 3 veces por día y el timolol dos veces por día y ALPHAGAN® 0,2% tres veces por día en pacientes nuevos en el tratamiento con glaucoma o hipertensión ocular. El tratamiento con COMBIGAN™ por 28 días fue bien tolerado y disminuyó la PIO en forma efectiva en pacientes nuevos en el tratamiento con glaucoma o hipertensión ocular, exponiendo a los pacientes a menos reacciones adversas sistémicas, al compararlos con el tratamiento concurrente de brimonidina y timolol, que más probablemente es una consecuencia de la reducción del 33% de exposición a la brimonidina. El efecto de disminución de la PIO de COMBIGAN™ no fue inferior al tratamiento concurrente en 2 de los 3 momentos de control, Hora 0 (~8AM, momento de efecto conductor de la droga) y Hora 2 (~10AM, momento de efecto pico de la droga). El único momento en que la disminución de la PIO de COMBIGAN™ fue menor (aproximadamente 1 mm Hg) a la observada con la administración concurrente de timolol 0,5% dos veces por día y brimonidina 0,2% tres veces por día fue en la Hora 8, el efecto pico de la dosis de

MA

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 5912



593

## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

medio día adicional del componente ALPHAGAN® tres veces al día del tratamiento concurrente. El día 28, el promedio de PIO diurna media en todos los momentos (Horas 0, 2 y 8) fue 17,1, 16,8 y 18,8 mm Hg en la combinación, concurrente, y los grupos de ALPHAGAN®, respectivamente. La PIO diurna media no fue estadísticamente significativamente diferente entre la combinación y los grupos concurrentes. El grupo de ALPHAGAN® tres veces al día se utilizó como una rama de validación y se comportó según se esperaba.

Los 2 estudios de fase 3 europeos se centraron en pacientes cuya PIO se demostró controlada en forma inadecuada con la monoterapia. Los estudios compararon COMBIGAN™ con la brimonidina dos veces al día o timolol dos veces al día y con la terapia concurrente de brimonidina y timolol dos veces al día. Ambos estudios se llevaron a cabo por 12 semanas.

En el estudio 190342-506T (N=589), a las 12 semanas, la disminución media desde la PIO inicial fue significativamente mayor con COMBIGAN™ que con la brimonidina en las horas 0 (efecto de conducción) y 2 (efecto pico) y fue significativamente mayor con COMBIGAN™ que con timolol en el pico (hora 2) (-4,3 a -5,0 mm Hg en el grupo de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%), -2,7 a -4,0 en el grupo de brimonidina y -3,0 a -3,9 mm Hg en el grupo de timolol). Las reacciones adversas en general y las reacciones adversas relacionadas al tratamiento fueron mayores en el grupo de COMBIGAN™ que en el grupo de timolol. No hubo diferencia en las comparaciones por pares para la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada al tratamiento.

A las 12 semanas en el estudio 190342-507T (N=371), el cambio medio desde la PIO inicial varió de -4,9 a -5,3 mm Hg en ambos grupos de tratamiento. El grupo de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) no fue inferior a la terapia concurrente en todos los controles. Las reacciones adversas relacionadas al tratamiento no fueron estadísticamente significativamente diferentes entre los 2 grupos.

## POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada es 1 gota en el/los ojo(s) afectado(s) dos veces por día (con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis).

COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) es una solución de uso tópico, exclusivamente oftálmico, siendo un medicamento de administración crónica.

Como con cualquier gota ocular, para reducir una posible absorción sistémica, se recomienda comprimir el saco lagrimal en el canto interno (oclusión puntal) durante por lo menos 1 minuto. Esto debería realizarse inmediatamente después de la colocación de cada gota. Si se usa más de una medicación oftálmica tópica, los diferentes medicamentos deben colocarse con una diferencia de por los menos 5 minutos.

Mex

GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 9312

59



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### **CONTRAINDICACIONES**

COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) está contraindicado en pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo nodal sinoatrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado no controlado con un marcapasos, insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico, pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), neonatos y niños (niños de menos de 2 años de edad), o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula del producto.

### **ADVERTENCIAS**

Como para muchos otros medicamentos de uso tópico oftálmico, se advierte que las sustancias presentes en esta asociación pueden ser absorbidas en forma sistémica.

No se observó un aumento de la absorción sistémica de las sustancias activas individuales. Debido al componente beta adrenérgico, timolol, pueden producirse las reacciones adversas típicas de los agentes bloqueantes beta adrenoceptores sistémicos.

Se informaron reacciones respiratorias y cardíacas, incluso, raramente, muerte debida a broncoespasmo o asociada a un paro cardíaco. COMBIGAN™ no se ha estudiado en niños de menos de 18 años de edad. Sin embargo, en un estudio de fase 3 de 3 meses en niños (edades de 2-7 años) con glaucoma controlado en forma inadecuada mediante betabloqueantes, el uso de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2% produjo una alta incidencia y severidad de somnolencia en niños de 2 años de edad y más, especialmente en aquellos que pesaban  $\leq 20$  kg.

Se informaron reacciones de hipersensibilidad ocular demorada con tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%, siendo que algunos informes se asociaron a un aumento de la PIO.

*Enfermedades cardíacas:* COMBIGAN™ debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad coronaria del corazón, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Los pacientes con historia de enfermedades cardiovasculares deben ser observados para detectar signos de deterioro de estas enfermedades. Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deberían administrarse con precaución a pacientes con bloqueo coronario de primer grado.

*Enfermedades vasculares:* Debe tratarse con precaución a los pacientes con alteraciones / desórdenes circulatorios periféricos severos (por ejemplo, fenómeno de Raynaud).

*MH*

**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 9312



593

## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

*Enfermedad pulmonar obstructiva:* Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de severidad leve a moderada en general no deberían tomar productos que contengan betabloqueantes, incluso COMBIGAN™; sin embargo, si COMBIGAN™ es necesario en dichos pacientes, éste debe administrarse con precaución.

*Páncreas: Diabetes mellitus:* los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente en aquellos con diabetes lábil) que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales. Los agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden ocultar los signos y síntomas de la hipoglicemia aguda.

*Hipertiroidismo:* Los agentes bloqueantes betaadrenérgicos pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

*Enfermedades corneales:* Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir la sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

*Otros agentes betabloqueantes:* Debe tenerse cuidado cuando se usan en forma concomitante con agentes bloqueantes betaadrenérgicos sistémicos debido a la posibilidad de efectos aditivos en el betabloqueo sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda usar dos agentes bloqueantes betaadrenérgicos tópicos.

## **PRECAUCIONES.**

### *General*

El conservante de COMBIGAN™, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de las lentes de contacto blandas.

Debe instruirse a los pacientes que usan lentes de contacto blandas (hidrófilas) a que las retiren antes de colocar la solución y esperen por lo menos 15 minutos después de la colocación de COMBIGAN™ antes de volver a colocar las lentes de contacto blandas.

Debe instruirse a los pacientes para que eviten que la punta del frasco toque el ojo o las estructuras circundantes para evitar dañar el ojo y contaminar las gotas oculares.

*Anafilaxia:* Mientras toman betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a aplicaciones repetidas con dichos alérgenos. Dichos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

*Mtz*

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TECNICA  
Farmacéutica M.N. 8912



## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

**Desprendimiento coroideo:** Se ha informado desprendimiento coroideo tras procedimientos de filtración con la administración de una terapia de supresión acuosa (por ejemplo, timolol).

**Anestesia quirúrgica:** Los betabloqueantes oftálmicos pueden afectar la taquicardia compensatoria y aumentar el riesgo de hipotensión cuando se usan junto con anestésicos. Debe informarse al anestesiista si el paciente está usando COMBIGAN™.

**Hígado y riñones:** COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal; debe tenerse cuidado al tratar a dichos pacientes.

### Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción con COMBIGAN™.

**Antihipertensivos/Glucósidos cardíacos:** Existe la posibilidad de efectos aditivos resultantes de la hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administran gotas oculares betabloqueantes en forma concomitante con bloqueadores de los canales de calcio, antihistamínicos (incluso amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpatomiméticos, guanetidina y otros antihipertensivos.

**Agentes bloqueantes beta adrenérgicos:** Los pacientes que reciben un agente bloqueante beta adrenérgico sistémico (por ejemplo, oral o intravenoso) y COMBIGAN™ deben ser observados para detectar posibles efectos aditivos del betabloqueo, tanto de la presión sistémica como intraocular.

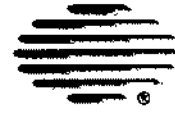
**Depresores del sistema nervioso central:** a pesar de que no se llevaron a cabo estudios específicos sobre interacciones con COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) y depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos), debe considerarse la posibilidad de un efecto aditivo o de potenciación.

**Agentes midriáticos:** A pesar de que el timolol tiene poco o ningún efecto en el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha informado midriasis cuando el timolol se utilizó con agentes midriáticos tales como la adrenalina.

**Inhibidores de CYP2D6:** Se informó bloqueo beta sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de los latidos cardíacos, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 [por ejemplo, quinidina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)] y timolol.

MB





## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

**Antidepresivos tricíclicos:** se informó que los antidepresivos tricíclicos disminuyen el efecto hipotensivo de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso simultáneo de estos agentes con COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) en humanos puede interferir en el efecto reductor de la PIO.

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes tras la administración de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%). Sin embargo, se recomienda tener cuidado con los pacientes que toman antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo de recaptación de las aminas circulantes. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores de MAO. Los pacientes que siguen una terapia inhibitoria de MAO deben esperar días tras la interrupción antes de comenzar la terapia con COMBIGAN™.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fecundidad:**

Con el tartrato de brimonidina no se observaron efectos carcinogénicos en ratones de laboratorio o ratas tras un estudio de 21 meses y 24 meses, respectivamente. En dichos estudios, la administración de tartrato de brimonidina a través de la dieta en dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratones de laboratorio y de 1,0 mg/kg/día en ratas llegó a 150 y 210 veces, respectivamente, la concentración plasmática  $C_{max}$  de la sustancia observada tras la administración en humanos, tratados con una gota de COMBIGAN™ en ambos ojos, dos veces por día.

En un estudio de dos años sobre el maleato de timolol administrado por vía oral en ratas hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenales en ratas machos que recibieron 300 mg/kg/día (aproximadamente 25.000 veces mayor que la exposición sistémica tras una dosis oftálmica diaria recomendada en humanos). No se observaron diferencias semejantes en ratas que recibieron dosis orales equivalentes a aproximadamente 8.300 veces la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

El tartrato de brimonidina y el maleato de timolol no se consideran un peligro genotóxico, sobre la base de los resultados de baterías de análisis de genotoxicidad completos.

El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o clastogénico en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo*, incluido el test de reversión bacteriana de Ames, la evaluación de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, en la evaluación mediada por huésped en ratones de laboratorio CD-1, en la evaluación citogenética en ratones de laboratorio CD-1 y en la evaluación letal dominante en ratones de laboratorio CD-1.

El maleato de timolol no tuvo potencial mutagénico cuando se lo evaluó *in vivo* (ratones de laboratorio) en el test de evaluación micronuclear y citogenética (dosis hasta 800 mg/kg/día) e *in vitro* en una evaluación de transformación de célula neoplásica (hasta 100 µg/ml). En los tests de Ames las concentraciones empleadas de timolol más elevadas, de 5.000 ó 10.000 µg/placa se asociaron con aumentos

M&A

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 8912



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

estadísticamente significativos de reversores observados con las cepas de test TA100 (en siete evaluaciones de replicación), pero no en las tres cepas restantes. En las evaluaciones con la cepa del test TA100 no se observó una relación dosis-respuesta consistente y la proporción de reversores de test en relación a los controles no llegó a 2. La proporción 2 generalmente se considera como el criterio para un test de Ames positivo.

### ***Estudios de fertilidad***

No se produjeron trastornos de la fertilidad y de la reproducción en ratas machos al tratarlas por 70 días antes del apareamiento y en ratas hembras al tratarlas por 14 días antes del apareamiento y que continuó en la gestación y lactancia con dosis orales de tartrato de brimonidina. A pesar de que los niveles de droga en sangre no se determinaron en este estudio, se calcula que la dosis más alta de tartrato de brimonidina (0,66 mg base/kg/día) alcanzó valores de exposición diaria de AUC 130 veces a los observados en humanos tratados con 1 gota de COMBIGAN™ en ambos ojos 2 veces por día. Estudios de reproducción y fertilidad de timolol en ratas no demostraron reacciones adversas en la fertilidad de machos o hembras con dosis de hasta 4.200 veces la exposición sistémica tras la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos de 0,5%.

### ***Embarazo:***

Embarazo Categoría C.

No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos, COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%) debe utilizarse durante la gestación sólo si los posibles beneficios para la madre justifican los posibles riesgos para el feto.

### ***Lactancia:***

Se detectó timolol en la leche humana tras la administración oral y tópica oftálmica. No se sabe si el tartrato de brimonidina se excreta o no en la leche humana, a pesar de que se demostró que el tartrato de brimonidina se excreta en la leche en animales. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves del timolol y del tartrato de brimonidina en lactantes, debe analizarse la posibilidad de suspender el tratamiento o la lactancia, considerando la importancia del medicamento para la madre.

### ***Uso pediátrico:***

No existen estudios adecuados y bien controlados con COMBIGAN™ en niños (menos de 18 años de edad). En un estudio de 3 meses de Fase 3 (2-7 años de edad)

MGA

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 9312



## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

con glaucoma que no fue controlado adecuadamente con beta bloqueantes, se informó una alta frecuencia de somnolencia (55%) con tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2% como tratamiento adicional a los beta bloqueantes tópicos. Ésta fue severa en el 8% de los niños y produjo la interrupción del tratamiento en el 13%.

La frecuencia de somnolencia disminuyó con el aumento de la edad, siendo la menor en el grupo de edad de 7 años (25%), pero estuvo más afectada por el peso, produciéndose con más frecuencia en niños que pesaban  $\leq 20$  kg (63%) comparados con los que pesaban  $> 20$  kg (25%). Durante la supervisión post comercialización, se informaron apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron brimonidina debido a glaucoma congénito o por ingestión accidental.

### *Uso geriátrico:*

En forma general no se observaron diferencias entre pacientes de edad y pacientes adultos de otras franjas de edad.

### *Manejo de vehículos y maquinarias:*

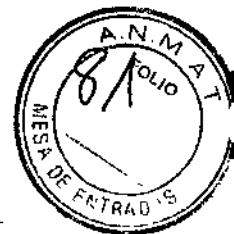
Al igual que con otras medicaciones similares, COMBIGAN™ puede producir fatiga y/o somnolencia en algunos pacientes. Los pacientes que realizan actividades tales como manejar y operar maquinarias deben ser advertidos sobre la posibilidad de disminución del alerta mental. COMBIGAN™ también puede producir visión borrosa y molestia visual. El paciente debe esperar hasta que estos síntomas desaparezcan antes de manejar o usar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

En estudios clínicos con COMBIGAN™ (tartrato de brimonidina 0,2% y timolol 0,5%), la mayoría de las reacciones adversas fueron pasajeras y generalmente no tuvieron una severidad por la cual se debiese interrumpir el tratamiento. Los datos de 12 meses agrupados de estudios fundamentales se indican en la tabla 1.

*MCA*

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 8312



## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

Tabla 1: Resumen de reacciones adversas en estudios 190342-012T y 190342-013T en  $\geq 1,0\%$  de los pacientes en el grupo de tratamiento con COMBIGAN™ (datos de 12 meses en conjunto)\*.

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas (eventos relacionados al tratamiento determinados por el investigador) (N=385)	Reacciones adversas totales (N=385)
<b>Trastornos oculares</b>		
Hiperemia conjuntival	56 (14,5 %)	66 (17,1 %)
Sensación de quemazón en el ojo	42 (10,9 %)	43 (11,2 %)
Sensación de picazón 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 %)
Foliculosis conjuntival	19 (4,9 %)	19 (4,9 %)
Alteración visual	14 (3,6 %)	18 (4,7 %)
Epifora	12 (3,1 %)	14 (3,6 %)
Sequedad visual	12 (3,1 %)	12 (3,1 %)
Queratitis punctata superficial	12 (3,1 %)	14 (3,6 %)
Eritema palpebral	11 (2,9 %)	16 (4,2 %)
Blefaritis	11 (2,9 %)	16 (4,2 %)
Descarga 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 %)
Prurito en los párpados	4 (1,0 %)	4 (1,0 %)
Hipertrofia papilar	3 (0,8 %)	4 (1,0 %)
Fotofobia	2 (0,5 %)	4 (1,0 %)
Empeoramiento de la agudeza visual	2 (0,5 %)	4 (1,0 %)
Miodesopsias	1 (0,3 %)	4 (1,0 %)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Bradycardia	2 (0,5 %)	5 (1,3 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Sequedad oral	8 (2,1 %)	8 (2,1 %)
Diarrea	3 (0,8 %)	5 (1,3 %)

KAA

GRACIELA MOSTEIRÍN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 8912



5931

## ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Náusea	2 (0,5 %)	8 (2,1 %)
<b>Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración</b>		
Astenia	8 (2,1 %)	11 (2,9 %)
<b>Trastornos del sistema inmune</b>		
Dermatitis alérgica de contacto	1 (0,3 %)	4 (1,0 %)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	6 (1,6 %)	6 (1,6 %)
Dolor de cabeza	4 (1,0 %)	9 (2,3 %)
Mareos	3 (0,8 %)	5 (1,3 %)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Depresión	4 (1,0 %)	9 (2,3 %)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Rinitis	3 (0,8 %)	6 (1,6 %)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	4 (1,0 %)	25 (6,5 %)

\* Eventos adversos (considerados como reacciones adversas) con tasas de incidencia  $\geq$  1,0% son listados en esta tabla informando incidencia de los casos relacionados con el tratamiento (determinado por el investigador) e incidencia total independientemente de la causalidad.

### Reacciones adversas adicionales

A continuación se indican las reacciones adversas adicionales informadas en la experiencia clínica con componentes individuales.

Las reacciones marcadas con un asterisco (\*) han sido reportadas en estudios clínicos pivotaes con COMBIGAN™ con tasas de incidencia < 1,0%.

### Tartrato de brimonidina

#### Trastornos oculares

Decoloración conjuntival\*, edema conjuntival\*, conjuntivitis\*, iridociclitis (uveítis anterior), iritis, miosis.

#### Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, reacción cutánea (incluso eritema, edema facial, prurito, rash), Vasodilatación.

#### Trastornos psiquiátricos

Insomnio.

#### Trastornos cardíacos

Palpitaciones/arritmias, taquicardia.

#### Trastornos vasculares

Síncope.

10/04

  
GRACIELA MOSTEIRÍN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 9312



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Sequedad nasal, síntomas de las vías respiratorias superiores.

### **Trastornos gastrointestinales**

Alteración del gusto\*, síntomas gastrointestinales

### **Timolol (administración ocular)**

#### **Trastornos oculares (también llamados sentidos especiales)**

Desprendimiento coroidal tras una cirugía con filtrado, conjuntivitis, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, diplopia, queratitis, pseudopenfigoide, ptosis, cambios refractarios.

#### **Trastornos cardíacos (también llamados cardiovasculares)**

Arritmia, bloqueo atrioventricular, paro cardíaco, ataque cardíaco, dolor de pecho, ataque cardíaco congestivo, edema, bloqueo del corazón, palpitaciones, edema pulmonar, empeoramiento de la angina de pecho.

#### **Trastornos del oído y del laberinto (también llamados sentidos especiales)**

Tinnitus.

#### **Trastornos gastrointestinales (también llamados digestivos)**

Dolor abdominal, anorexia, disgeusia, dispepsia, vómitos

#### **Trastornos del sistema inmune (también llamados de hipersensibilidad o inmunológicos)**

Reacciones alérgicas sistémicas, incluso anafilaxia, angioedema, rash generalizado y localizado, prurito, urticaria; lupus eritematoso sistémico.

#### **Trastornos del metabolismo y la nutrición (también llamados endócrinos)**

Hipoglucemia.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**

Mialgia.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, síncope.

#### **Trastornos psiquiátricos (también llamados del sistema nervioso/psiquiátricos)**

Cambios de comportamiento y disturbios psíquicos, incluso angustia, confusión, desorientación, alucinaciones, insomnio, pérdida de memoria, nerviosismo, pesadillas.

#### **Trastornos del sistema reproductivo y del pecho (también llamados eurogenitales)**

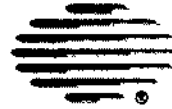
Disminución de la libido, enfermedad de Peyronie, fibrosis retroperitoneal, disfunción sexual.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (también llamados respiratorios)**

Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), tos, disnea, congestión nasal, paro respiratorio, infección de las vías respiratorias superiores.

MCA

  
GRACIELA MOSTEIRÍN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 8912



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5931

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (también llamados de la piel)**

Alopecia, exacerbación de la psoriasis, rash psoriasiforme, rash de la piel.

### **Trastornos vasculares (parcialmente tomados de los cardiovasculares)**

Claudicación, manos y pies fríos, hipotensión, fenómeno de Raynaud.

### **Experiencia post comercialización**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de COMBIGAN™ en la práctica clínica. Dado que se informan en forma voluntaria sobre la base de una población de tamaño desconocido, no pueden realizarse estimaciones de frecuencia.

#### **Trastornos oculares**

Visión borrosa, reducción de la agudeza visual.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Mareo.

#### **Trastornos cardíacos**

Bradycardia.

#### **Trastornos vasculares**

Hipotensión.

#### **Trastornos gastrointestinales**

Náusea.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Eritema facial.

## **SOBREDOSIS**

Existen datos limitados disponibles de sobredosis en humanos con el uso de COMBIGAN™.

Se informó bradicardia en asociación con el uso de una dosis mayor que la recomendada.

Si se produce sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo; las vías aéreas deben mantenerse abiertas. Hubo informes de sobredosis inadvertida con timolol solución oftálmica que produjeron efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareo, dolor de cabeza, falta de aire, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco. Un estudio de hemodiálisis in vitro, usando timolol C<sup>14</sup> agregado al plasma humano o a sangre pura mostró que el timolol se dializó fácilmente de estos fluidos; sin embargo, un estudio de pacientes con deficiencia renal mostró que el timolol no se dializó fácilmente.

*Sobredosis oftálmica de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%:*

En los casos recibidos, las reacciones informadas generalmente fueron las indicadas como reacciones adversas.

MLA

  
GRACIELA MOSTEIRIN  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 9312



## **ALLERGAN®**

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412  
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300  
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

### *Sobredosis sistémica resultante de ingestión accidental de tartrato de brimonidina solución oftálmica 0,2%:*

Existe información muy limitada sobre la ingestión accidental de brimonidina en adultos.

La única reacción adversa informada a la fecha fue hipotensión.

Se informaron síntomas de sobredosis de brimonidina tales como apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargo, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en neonatos, infantes y niños que recibieron tartrato de brimonidina solución oftálmica como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito o por ingestión oral accidental.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.  
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

## **PRESENTACION**

Envase conteniendo 5 ml

### Conservación:

Mantener a temperaturas entre 15° y 30° C. Proteger de la luz

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: 52.670

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA  
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.  
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.  
Dirección Técnica: Graciela Mosteirín -Farmacéutica-

Fecha de última revisión del prospecto: / /

**Nota:** Este texto se repite para la presentación de 10 ml

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
**GRACIELA MOSTEIRIN**  
DIRECTORA TÉCNICA  
Farmacéutica M.N. 5312