

Reações respiratórias e cardíacas, incluindo morte por broncoespasmo em pacientes com asma e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração da solução oftálmica de maleato de timolol.

**Disfunção renal e hepática:** **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). Uma vez que o cloridrato de dorzolamida e seus metabólitos são excretados predominantemente pelos rins, **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** não é recomendado para esses pacientes.

O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** não foi estudado em pacientes com disfunção hepática, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes. **Imunologia e hipersensibilidade:** a exemplo do que ocorre com outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido sistemicamente. A dorzolamida é uma sulfonamida, portanto, os mesmos tipos de reações adversas observadas durante a administração sistêmica de sulfonamidas podem ocorrer com a administração tópica. **Caso ocorram sinais de reações graves ou hipersensibilidade, o uso da preparação deve ser suspenso.** Em estudos clínicos, efeitos adversos oculares locais, principalmente conjuntivite e reações palpebrais, foram relatados com a administração crônica de solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida. Algumas dessas reações tiveram persistência e curso clínico de reações do tipo alérgicas e desapareceram com a suspensão do tratamento medicamentoso. Reações similares foram relatadas com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**. Se tais reações forem observadas, deve ser considerada a suspensão do tratamento com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**. Enquanto estiverem recebendo beta-bloqueadores, pacientes com histórico de alergia ou reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos à estimulação repetida acidental, diagnóstica ou terapêutica com tais alérgenos. Esses pacientes podem não apresentar resposta às doses usuais de epinefrina usadas para tratar reações anafiláticas.

**Terapia concomitante:** evita a possibilidade de efeitos adversos graves como os efeitos sistêmicos conhecidos da inibição da anidrase carbônica em pacientes que recebem inibidores orais e tópicos da anidrase carbônica concomitantemente. A administração concomitante de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** e de inibidores da anidrase carbônica por via oral não foi estudada e não é recomendada. Pacientes que já estão recebendo bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos e começam a utilizar **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** devem ser observados quanto ao possível efeito aditivo sobre a pressão intra-ocular ou sobre os efeitos sistêmicos conhecidos do bloqueto beta-adrenérgico. O uso de dois bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendado. **Outros:** o controle de pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado requer outras intervenções terapêuticas além de agentes oculares hipotensores. O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** não foi estudado em pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. Foi relatado descolamento da coróide com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida, dorzolamida) após procedimentos de filtração. Uso de lentes de contato: **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** contém o conservante cloreto de benzalcônio, que pode depositar-se nas lentes de contato gelatinosas; portanto, **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** não deve ser administrado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e só devem ser recolocadas 15 minutos depois.

**Categoria C de gravidez:** Não existem estudos adequados e bem controlados em grávidas. O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto.

**Nutrição:** Não se sabe se o cloridrato de dorzolamida é excretado no leite humano. O maleato de timolol aparece no leite humano. Uma vez que reações adversas graves podem ocorrer em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o aleitamento ou descontinuar

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidassem orientação médica ou do cirurgião dentista

**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**  
Pacientes idosos:  
Um número total de pacientes dos estudos clínicos com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**, 49% tinham 65 anos ou mais, enquanto 13% tinham 75 anos ou mais. No geral, nenhuma diferença na eficácia ou na segurança foi observada entre estes pacientes e pacientes mais novos, mas a sensibilidade individual aumentada em alguns idosos não pode ser descartada.

**Uso Pediátrico**  
A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

**Interações medicamentosas**  
Estudos de interações medicamentosas específicos não foram realizados com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**. Em estudos clínicos **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** foi usado concomitantemente com as seguintes medicações sistêmicas, sem evidência de interações adversas: inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, antiinflamatórios não esteróides, incluindo aspirina e hormônios (por exemplo, estrogênio, insulina, tiroxina). Entretanto, é possível ocorrerem efeitos aditivos e hipertensão e/ou bradicardia acentuada quando a solução oftálmica de maleato de timolol for administrada concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, medicações depletoras de catecolamina ou bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral. Foi relatada potencialização do beta-bloqueio sistêmico (por exemplo, redução da frequência cardíaca) durante tratamento combinado com quinidina e timolol, possivelmente porque a quinidina inibe o metabolismo do timolol por meio do sistema enzimático do citocromo P-450, via CYP2D6. O componente dorzolamida de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é um inibidor de anidrase carbônica e, embora administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. Em estudos clínicos, a solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida não foi associada a distúrbios ácido-base. Entretanto, esses distúrbios foram relatados com inibidores orais da anidrase carbônica e, algumas vezes, resultaram em interações medicamentosas (por exemplo, toxicidade associada à terapia com altas doses de salicilato). Portanto, a possibilidade de tais interações medicamentosas deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a suspensão de clonidina.

**Reações adversas a medicamentos**  
Em estudos clínicos, **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** foi geralmente bem tolerado; não foram observadas reações adversas peculiares a essa combinação. As reações adversas foram limitadas àsquelas relatadas anteriormente com cloridrato de dorzolamida e/ou maleato de timolol. Em geral, as reações adversas foram leves e não requereram a descontinuação da terapia. Durante os estudos clínicos, 1.035 pacientes foram tratados com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**. Aproximadamente 2,4% de todos os pacientes descontinuaram a terapia com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** por causa de reações adversas oculares locais. Aproximadamente 1,2% de todos os pacientes descontinuaram a terapia em razão de reações adversas locais sugestivas de alergia ou hipersensibilidade. As reações adversas relacionadas à medicação relatadas com mais frequência foram: ardor e dor aguda oculares, alteração do paladar, eroseo corneana, hiperemia conjuntival, visão embaçada, lacrimejamento e prurido ocular. Urolitase foi raramente relatada. Após a comercialização, foram relatadas as seguintes reações adversas: dispnéia, insuficiência respiratória e dermatite de contato, bradicardia, bloqueio cardíaco e descolamento da coróide seguido de filtração cirúrgica.

**Superdose**  
Não há dados disponíveis a respeito da superdose em humanos por ingestão acidental ou proposital de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**. Há relatos de superdose acidental com solução oftálmica de maleato de timolol, a qual resultou em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos, tais como tontura, estaféia, falta de ar, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca. Os sinais e sintomas mais comuns que podem ocorrer com a superdosagem de dorzolamida são desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de estado acidótico e, possivelmente, efeitos no sistema nervoso central. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Os níveis séricos de eletrólitos (particularmente potássio) e o pH sanguíneo devem ser monitorados. Estudos têm mostrado que o timolol não é dializado prontamente.

**Armazenagem**  
Mantenha o frasco fechado, à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
Registro M.S. nº 1.0235.0944  
Farm. Resp.: Dra. Erika Santos Martins  
CRF-SP nº 37.396

**EMS S/A**  
Rua Comendador Carlo Mário Gardano, 450  
CEP: 09.720-470 - São Bernardo do Campo - SP  
CNPJ: 07.507.378/0001-01  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:**  
**EMS S/A**  
Rodovia SP 101, km 08  
CEP: 13186-901 - Hortolândia - SP

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"



088451

# cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol



**FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES**  
Solução oftálmica estéril. Embalagem contendo frasco de 2,5 mL, 3,0 mL, 5 mL ou 10 mL.

**USO OFTÁLMICO**  
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**  
Cada mL da solução oftálmica estéril contém:

cloridrato de dorzolamida*	22,30 mg
maleato de timolol**	6,83 mg
veículo*** q.s.p.	1 ml

\* equivalente a 2,23 mg dorzolamida.  
\*\* equivalente a 0,683 mg de timolol.  
\*\*\* citrato de sódio dihidratado, nielose, cloreto de benzalcônio, manitol, água para injeção.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Ação do medicamento**  
O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é uma combinação de um medicamento oftálmico inibidor da anidrase carbônica e um outro medicamento oftálmico que é beta-bloqueador. Esses dois medicamentos diminuem a pressão nos olhos de maneira diferente.

**Indicações do medicamento**  
O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é indicado para diminuir a pressão intra-ocular elevada no tratamento de glaucoma e da hipertensão ocular. A pressão intra-ocular elevada pode lesionar o nervo óptico, resultando em deterioração da visão e possível cegueira. Em geral, existem alguns sintomas que você pode sentir: eles indicam se você apresenta ou não pressão intra-ocular elevada. É necessário que seu médico realize um exame para determinar se você apresenta ou não pressão intra-ocular elevada. Caso você tenha pressão intra-ocular elevada, será necessário que você realize regularmente exames oculares e medidas da pressão intra-ocular.

**Riscos do medicamento**  
**Contra-indicações**  
Você não deve usar **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** se:  
- sofrer de asma ou já tiver apresentado asma;  
- apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica;  
- apresentar alguns tipos de doenças cardíacas;  
- tiver alergia a alguns dos ingredientes do medicamento.  
Se tiver dúvidas sobre se deve ou não utilizar **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**, entre em contato com seu médico.

**Advertências**  
**Uso na gravidez e amamentação**  
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

**Uso Pediátrico**  
Não se recomenda o uso pediátrico de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**.

**Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática significativas.**  
Conte ad seu médico se você tem ou já teve no passado problemas no fígado ou rins.

O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** não é recomendado para o uso em crianças.  
Informe ao médico ou cirurgião-dentista sobre o aparecimento de reações indesejáveis.

**Precauções**  
Informe ad seu médico sobre todos os problemas médicos que esteja apresentando atualmente ou que já tenha apresentado, principalmente os casos de asma e outros problemas pulmonares e sobre quaisquer tipos de alergias a medicamentos.  
Se você apresentar qualquer tipo de irritação ocular ou qualquer novo problema nos olhos, como vermelhidão dos olhos ou inchaço das pálpebras, entre em contato com seu médico imediatamente.  
Se você suspeitar de que **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** está causando uma reação alérgica (por exemplo, erupção cutânea ou vermelhidão ou coceira nos olhos), interrompa o tratamento e entre em contato imediatamente com seu médico.  
Informe ao seu médico se desenvolver irritação ocular, se ocorrer lesão nos olhos, se se submeter a cirurgia ocular ou ocorrer reação, incluindo novos sintomas ou piora dos sintomas.  
Se for usuário de lentes de contato, seu médico deve ser consultado antes do uso de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**.

O que deve saber sobre os ingredientes ativos de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**?  
O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** contém o conservante cloreto de benzalcônio. Este conservante pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas. Se você for usuário de lentes de contato, consulte seu médico antes de usar **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**.

**Capacidade de dirigir ou operar máquinas durante o tratamento com cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**  
Existem efeitos adversos associados ao uso de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** que podem afetar sua capacidade de dirigir e/ou operar máquinas. (Veja reações adversas).

**Interações Medicamentosas**  
Informe ad seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento, principalmente se estiver tomando medicamentos para abaixar a pressão arterial ou para tratar uma doença cardíaca, ou se estiver tomando altas doses de ácido acetilsalicílico.

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**  
Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.  
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.  
Não há contra-indicação relativa a faixas etárias, exceto para crianças (veja Uso pediátrico).

**Modo de uso**  
**Aspecto Físico:** O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é uma solução límpida, transparente, isenta de partículas e impurezas.

**Características Organolépticas:** veja Aspecto Físico.

**Dosagem:** a dose usual é de uma gota no(s) olho(s) afetado(s) pela manha e à noite.

**Orientações no caso de esquecimento de uma dose.**  
Se esquecer uma dose, aguarde o mais rápido possível. No entanto, se estiver quase no horário da próxima dose, ignore a dose esquecida e volte ao seu esquema posológico regular. É importante que você utilize **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** conforme a prescrição médica.  
**Como Usar**  
Se estiver utilizando O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** com outro colírio, as gotas dos colírios devem ser instiladas com intervalo de pelo menos 10 minutos.

BU-18407 LAETUS 188



Não deixe que a ponta do frasco entre em contato com os olhos ou adjações. Isto pode fazer com que o frasco fique contaminado por bactérias que podem causar infecções oculares, resultando em lesões sérias no olho, até mesmo perda da visão. Para se evitar uma possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco distante do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar o medicamento pela primeira vez, certifique-se de que o lacre de segurança não esteja violado. Um espaço entre o frasco e a tampa é normal nos frascos fechados.
2. Rompa o lacre de segurança para abrir o frasco.
3. Incline a cabeça para trás à puxe a pálpebra inferior levemente, formando uma bolsa entre a pálpebra e o olho.
4. Inverta o frasco, e pressione levemente com o dedo ou com o dedo indicador até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme a prescrição médica. NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.
5. Repita as etapas 3 e 4 no outro olho, se indicado pelo seu médico.
6. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que encoste firmemente o frasco. Não rosqueie a tampa com muita força.
7. A ponta do conta-gotas do frasco foi desenhada para que seja dispensada uma gota pré-medida; portanto, NÃO aumente o furo da ponta conta-gotas.
8. Após ter utilizado todas as doses, sobrá um pouco de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** no frasco. Não se preocupe, pois foi acrescentada uma quantidade extra de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**, de forma que você recobesse a quantidade total de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** prescrita por seu médico. Não tente renovar este excesso de medicamento do frasco.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**  
**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**  
**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Reações adversas**  
 Qualquer medicamento pode causar efeitos inesperados e indesejáveis, denominados reações adversas. Embora nem todos esses efeitos possam ocorrer, se ocorrerem pode ser que você precise de cuidados médicos. Você pode experimentar sintomas oculares, como queimação e ardência, vermelhidão do(s) olho(s), visão turva, lacrimeiração ou coceira. Pode ser que você sinta um gosto amargo após a aplicação das gotas nos olhos.  
 Outros efeitos adversos também podem ocorrer raramente, alguns podendo ser sérios. Estes efeitos podem incluir falta de ar, alterações visuais, batimento irregular do coração e diminuição da frequência cardíaca.  
 Solicite ao seu médico mais informações sobre os efeitos adversos. Este profissional possui uma lista mais completa dos efeitos adversos. Informe ao seu médico imediatamente sobre qualquer um desses sintomas ou outros sintomas incomuns.

**Conduta em caso de superdose**  
 Se instalar muitas gotas nos olhos ou engolir parte do conteúdo do frasco, entre outros efeitos, você pode ter alucinações, sentir falta de ar ou sentir que a frequência cardíaca diminuiu. Entre em contato imediatamente com seu médico.

**Cuidados de conservação e uso**  
 Mantenha o frasco fechado à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Para evitar possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

**TODD MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**Características farmacológicas**

**Mecanismo de ação**  
 O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é constituído de dois componentes: cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol. Cada um desses dois componentes diminui a pressão intra-ocular elevada, por meio da redução da secreção de humor aquoso, mas com diferentes mecanismos de ação. O cloridrato de dorzolamida é um potente inibidor da anidrase carbônica tipo II humana. A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares do olho reduz a secreção do humor aquoso, presumivelmente por diminuir a formação de ions bicarbonato com redução subsequente do transporte de sódio e de fluido. O maleato de timolol é um bloqueador não-seletivo dos receptores beta-adrenérgicos que não tem atividade simpatomimética intrínseca, depressora micótica direta ou anestésica local (estabilizante da membrana) significativa. O efeito combinado desses dois agentes resulta em redução adicional da pressão intra-ocular, quando comparada à administração de cada componente isoladamente.

Após a administração tópica, **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** reduz a pressão intra-ocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intra-ocular elevada é um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo óptico e da perda do campo visual no glaucoma. Quanto mais elevada a pressão intra-ocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** reduz a pressão intra-ocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como coceira noturna, espasmo de acomodação e constrição pupilar.

**Farmacocinética e farmacodinâmica**  
**Cloridrato de dorzolamida:** ao contrário dos inibidores da anidrase carbônica para uso oral, a administração tópica de cloridrato de dorzolamida permite que a medicação atue diretamente no olho em doses substancialmente menores e, portanto, com menos exposição sistêmica. Em estudos clínicos, esse fato resultou na redução da pressão intra-ocular sem os distúrbios distúrbios ácido-base ou as alterações eletrolíticas características dos inibidores da anidrase carbônica por via oral.

Quando aplicada topicamente, a dorzolamida alcança a circulação sistêmica. Para avaliar o potencial de inibição sistêmica da anidrase carbônica após a administração tópica, as concentrações da medicação e de seus metabólitos nas hemácias e no plasma e a inibição da anidrase carbônica nas hemácias foram medidas. A dorzolamida se acumula nas hemácias durante a administração crônica como resultado da ligação seletiva à anidrase carbônica tipo II enquanto são mantidas concentrações extremamente baixas da medicação livre no plasma. O composto original forma um único metabólito N-desetil que inibe a anidrase carbônica tipo II com potência inferior à do composto original, mas também inibe uma isoenzima menos ativa (anidrase carbônica tipo I). O metabólito também se acumula nas hemácias, onde se liga principalmente à anidrase carbônica tipo I. A dorzolamida se liga moderadamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%); é excretada principalmente de forma inalterada na urina; e seu metabólito também é excretado na urina. Ao final da administração, a dorzolamida é eliminada das hemácias de forma não-linear, o que resulta em rápido declínio inicial da concentração da medicação, seguido por uma fase de eliminação mais lenta, com meia-vida de aproximadamente 4 meses.

Quando a dorzolamida foi administrada por via oral para simular a exposição sistêmica máxima após administração tópica ocular prolongada, o estado de equilíbrio foi alcançado em 13 semanas. No estado de equilíbrio, praticamente não havia medicação livre ou metabólito no plasma; a inibição da anidrase carbônica nas hemácias foi menor do que a supostamente necessária para produzir efeito farmacológico na função renal ou respiração. Resultados farmacocinéticos similares foram observados após administração tópica crônica de cloridrato de dorzolamida. Entretanto, alguns pacientes idosos com disfunção renal (clearance de creatinina estimado em 30-60 mL/min) apresentaram concentrações mais altas de metabólitos nas hemácias, mas não se atribuíram diretamente a esse achado diferenças significativas na inibição da anidrase carbônica ou efeitos adversos sistêmicos clinicamente significativos.  
**Maleato de timolol:** em um estudo da concentração plasmática da medicação envolvendo 6 indivíduos, a exposição sistêmica ao timolol foi determinada após administração tópica de solução oftálmica de maleato de timolol a 0,5% duas vezes ao dia. O pico médio da concentração plasmática foi de 0,46 ng/mL após a administração pela manhã e de 0,35 ng/mL após a administração vespertina.

**Resultados de eficácia**  
 Foram conduzidos estudos clínicos de até 15 meses de duração para comparar o efeito redutor da PIO de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia (administrado pela manhã e à noite) com o efeito de timolol a 0,5% e da dorzolamida a 2,0% administrados individualmente e concomitantemente a pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular nos casos em que a terapia concomitante fosse indicada. Esses casos incluem tanto pacientes não tratados como pacientes controlados de forma inadequada com a monoterapia com timolol. O efeito redutor da PIO de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia foi maior do que o da monoterapia de dorzolamida a 2% 3x/dia ou de timolol a 0,5% 2x/dia. O efeito redutor da PIO de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia foi equivalente ao da terapia concomitante com dorzolamida 2x/dia e timolol 2x/dia.  
 Comparação com a terapia concomitante (pacientes iniciados com a terapia com timolol).  
 Em um estudo clínico paralelo, randomizado, duplo-mascarado e com duração de 3 meses, os pacientes tratados com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia (n= 151) foram comparados com os pacientes tratados com timolol a 0,5% 2x/dia mais dorzolamida a 2,0% 2x/dia concomitantemente (n= 149). No ponto de tempo da concentração de vale matutina (hora 0) e no ponto de tempo da concentração de pico matutina (hora 2), os pacientes tratados com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** apresentaram uma redução da PIO equivalente à observada em pacientes tratados com os componentes individuais concomitantemente. Foram observadas as seguintes reduções a seguir de PIO em relação à fase inicial obtidas após 2 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia:

**TABELA 1:** Redução média adicional da PIO em relação à fase inicial com timolol (mmHg) (redução média % da PIO)

<b>cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol</b> 2x/dia	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
timolol a 0,5% 2x/dia + dorzolamida a 2,0% 2x/dia	4,2 [16,3%]	5,4 [21,6%]
	4,2 [16,3%]	5,4 [21,6%]

Os pacientes deveriam apresentar PIO na fase inicial 22 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a Monoterapia (Pacientes descontinuados da terapia anterior).  
 Um estudo clínico, paralelo, randomizado, duplo-mascarado de 3 meses comparou **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia (n= 114) com a monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 112) e a monoterapia com cloridrato de dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 109) em pacientes para os quais a terapia concomitante era indicada. Após um período de descontinuação de 3 semanas de todas as terapias hipotensoras oculares anteriores, os pacientes tratados com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** apresentaram redução da PIO tanto no ponto de tempo da concentração de vale matutina (hora 0) como no ponto de tempo da concentração de pico matutina (hora 2) que foi maior do que a observada em pacientes tratados com cada um dos componentes isoladamente.

**TABELA 2:** Redução média da PIO em relação à fase inicial (mmHg) (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
<b>cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol</b> 2x/dia	7,7 [27,4%]	9,0 [32,7%]
dorzolamida a 2,0% 3x/dia	4,6 [15,5%]	5,4 [19,8%]
timolol a 0,5% 2x/dia	6,3 [22,6%]	6,4 [22,2%]

Os pacientes deveriam apresentar PIO na fase inicial 24 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a Monoterapia (Pacientes iniciados com terapia com timolol).  
 Em um estudo clínico, de grupos paralelos, randomizado, duplo-mascarado, com duração de 3 meses e conduzido em pacientes com PIO elevada de forma inadequada e controlada após 3 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia, os pacientes tratados com **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia (n= 104) apresentaram redução da PIO tanto no ponto de tempo da concentração de vale matutina (hora 0) como no ponto de tempo da concentração de pico matutina (hora 2) que foi maior do que a observada em pacientes tratados tanto com monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 98) como com monoterapia com dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 97).

**TABELA 3:** Redução média adicional da PIO em relação à fase inicial com timolol (mmHg) (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
<b>cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol</b> 2x/dia	2,8 [10,6%]	4,4 [17,3%]
dorzolamida a 2,0% 3x/dia	1,4 [4,9%]	2,0 [7,4%]
timolol a 0,5% 2x/dia	1,7 [6,7%]	1,6 [6,6%]

**Estudos a Longo Prazo**  
 Foram conduzidos extensões em regime aberto de dois estudos, por até 12 meses. Durante este período, demonstrou-se o efeito redutor da PIO de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** 2x/dia durante todo o tempo e este efeito foi mantido durante a administração de longo prazo.

**Indicações**  
 O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é indicado para o tratamento da pressão intra-ocular elevada de pacientes com hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma pseudo-esfioativo ou outros glaucomas secundários de ângulo aberto quando a terapia concomitante for apropriada.

**Contra indicações**  
 O **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** é contra-indicado para pacientes com:  
 - asma brônquica ou histórico de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;  
 - bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;  
 - hipersensibilidade a qualquer componente do produto.  
 Essas contra-indicações têm como base os componentes e não são específicas da associação.

**Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**  
**Cuidados de conservação depois de aberto**  
 Mantenha o frasco fechado, à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Para evitar possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar o medicamento pela primeira vez, certifique-se de que o lacre de segurança não esteja violado. Um espaço entre o frasco e a tampa é normal nos frascos fechados.
2. Rompa o lacre de segurança para abrir o frasco.
3. Incline a cabeça para trás e puxe a pálpebra inferior levemente, formando uma bolsa entre a pálpebra e o olho.
4. Inverta o frasco, e pressione levemente com o dedo ou com o dedo indicador até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme a prescrição médica. NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.
5. Repita as etapas 3 e 4 no outro olho, se indicado pelo seu médico.
6. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que encoste firmemente o frasco. Não rosqueie a tampa com muita força.
7. A ponta do conta-gotas do frasco foi desenhada para que seja dispensada uma gota pré-medida; portanto, NÃO aumente o furo da ponta conta-gotas.
8. Após ter utilizado todas as doses, sobrá um pouco de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** no frasco. Não se preocupe, pois foi acrescentada uma quantidade extra de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol**, de forma que você recobesse a quantidade total de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** prescrita por seu médico. Não tente renovar este excesso de medicamento do frasco.

**Posologia**  
 A dose é de uma gota de **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.  
 Quando **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** for substituído por outro(s) agente(s) oftálmico(s) anti-glaucomatoso(s), descontinúe o outro agente após sua administração apropriada em dia e comece a administrar **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** no outro dia. Se outro agente oftálmico tóxico estiver sendo usado, **cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol** e o outro agente devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 10 minutos.  
**Advertências**  
**Reações cardiovasculares:** a exemplo do que ocorre com outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido sistemicamente. O timolol é um beta-bloqueador. Dessa modo, os mesmos tipos de reações adversas observadas com a administração sistêmica dos beta-bloqueadores podem ocorrer com a administração tópica.  
**Por causa da presença de maleato de timolol, insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar a terapia com cloridrato de dorzolamida + maleato de timolol.** Em pacientes com histórico de doença cardíaca grave, deve-se pesquisar sinais de insuficiência cardíaca e verificar a frequência cardíaca.



**APROVAÇÃO DE ARTE FINAL**  
**ÁREA VISTO DATA**

Depto. Des. Embalagem \_\_\_\_\_  
 Gerente de Produtos \_\_\_\_\_  
 Desenv. Galênicó \_\_\_\_\_  
 Registro de Produto \_\_\_\_\_