



Glalfital[®]

Solução oftálmica estéril 2% + 0,5%

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Glalfital[®]

cloridrato de dorzolamida
maleato de timolol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril 2% + 0,5%

Embalagens contendo 1, 200 e 500 frascos com 2,5mL, 3mL, 5mL e 10mL.

USO TÓPICO OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (27 gotas) da solução oftálmica estéril contém:

cloridrato de dorzolamida (equivalente a 20mg de dorzolamida).....22,25mg

maleato de timolol (equivalente a 5mg de timolol).....6,83mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: cloreto de benzalcônio, citrato de sódio, manitol, hidróxido de sódio, hipromelose e água para injetáveis.

Cada gota equivale a aproximadamente 0,74mg de dorzolamida e 0,19mg de timolol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glalfital[®] é indicado para o tratamento da pressão intraocular (PIO) elevada de pacientes com hipertensão ocular, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma pseudoesfoliativo ou outros glaucomas secundários de ângulo aberto, quando o tratamento combinado for adequado.

2. 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 individual e concomitantemente a pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular para os casos em que o tratamento combinado fosse indicado. 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 do tratamento combinado com dorzolamida 2x/dia e timolol 2x/dia.

Comparação com o tratamento combinado (pacientes tratados inicialmente com timolol)

Em um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego e com duração de 3 meses, os pacientes que receberam cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol 2x/dia (n=151) foram comparados aos pacientes que receberam timolol a 0,5% 2x/dia mais dorzolamida a 2,0% 2x/dia concomitantemente (n= 148). Na concentração de vale matutina (hora 0) e na concentração de pico matutina (hora 2), os pacientes que receberam cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol apresentaram redução da PIO equivalente à observada em pacientes que receberam os componentes individuais concomitantemente. Foram observadas as seguintes reduções de PIO em relação ao período basal, obtidas após 2 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia:

TABELA 1: Redução média adicional da PIO em relação ao período basal com timolol (mmHg)[†] (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
dorzolamida+timolol 2x/dia	4,2 [16,3%]	5,4 [21,6%]
timolol a 0,5% 2x/dia + dorzolamida a 2,0% 2x/dia	4,2 [16,3%]	5,4 [21,8%]

[†] Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 22 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a monoterapia (pacientes submetidos a *washout* do tratamento)

Um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego e com duração 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 dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 109) em pacientes para os quais o tratamento combinado fosse indicado. Após um período de *washout* de 3 semanas de todas as medicações hipotensoras oculares anteriores, os pacientes que receberam cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol apresentaram redução da PIO tanto na concentração de vale matutina (hora 0) como na concentração de pico matutina (hora 2), que foi maior do que a observada em pacientes que receberam cada um dos componentes isoladamente.

TABELA 2: Redução média da PIO em relação ao período basal (mmHg)[†] (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
dorzolamida+timolol 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% x/dia	6,4 [22,2%]	6,3 [22,6%]

[†] Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 24 mmHg para serem admitidos.

Comparação com a monoterapia (pacientes que iniciaram o tratamento com timolol)

Em um estudo clínico de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, com duração de 3 meses e conduzido em pacientes com PIO elevada controlada de forma inadequada após 3 semanas de monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia, os pacientes que receberam cloridrato

de dorzolamida+maleato de timolol 2x/dia (n= 104) apresentaram redução da PIO tanto na concentração de vale matutina (hora 0) como na concentração de pico matutina (hora 2), que foi maior do que a observada em pacientes que receberam tanto com monoterapia com timolol a 0,5% 2x/dia (n= 98) como monoterapia com dorzolamida a 2,0% 3x/dia (n= 51).

TABELA 3: Redução média adicional da PIO em relação ao período basal com timolol (mmHg)[†] (redução média % da PIO)

	Dia 90 (hora 0)	Dia 90 (hora 2)
dorzolamida+timolol 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%]

[†] Os pacientes deveriam apresentar PIO no período basal ≥ 22 mmHg para serem admitidos.

Estudos de longo prazo

Foram conduzidas extensões abertas de dois estudos, por até 12 meses. Durante esse período, demonstrou-se o efeito redutor da PIO de cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol 2x/dia durante todo o dia e esse efeito foi mantido durante a administração a longo prazo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Glalfital[®] solução oftálmica é a primeira combinação de um inibidor da anidrase carbônica e um agente bloqueador de receptores beta-adrenérgicos, ambos de uso tópico ocular.

Mecanismo de ação

Glalfital[®] é constituído de dois componentes: cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol. Cada um desses dois componentes diminui a pressão intraocular 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 íons bicarbonato com redução subsequente do transporte de sódio e de fluido. O maleato de timolol é um bloqueador não seletivo dos receptores beta-adrenérgicos sem atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizante da membrana) significativa. O efeito combinado desses dois agentes resulta em redução adicional da pressão intraocular, quando comparada à administração de cada componente isoladamente.

Após a administração tópica, Glalfital[®] reduz a pressão intraocular elevada, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular 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 intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual e dano ao nervo óptico glaucomatoso. Glalfital[®] reduz a pressão intraocular sem os efeitos adversos comuns aos mióticos, tais como cegueira 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 intraocular sem os distúrbios ácido-base ou as alterações eletrolíticas características dos inibidores da anidrase carbônica por via oral.

Quando aplicada por via tópica, a dorzolamida atinge a circulação sistêmica. Para avaliar o potencial de inibição sistêmica da anidrase carbônica após a administração tópica, foram avaliadas as concentrações da medicação e de seus metabólitos nas hemácias e no plasma e a inibição da anidrase carbônica nas hemácias. A dorzolamida se acumula nas hemácias durante a administração crônica como resultado da ligação seletiva à anidrase carbônica tipo II, embora sejam mantidas concentrações extremamente baixas de 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, nas quais se liga principalmente à anidrase carbônica tipo I. A dorzolamida se liga moderadamente às proteínas plasmáticas (aproximadamente 33%); é excretada principalmente na urina, de forma inalterada; e seu metabólito também é excretado pela 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 (depuração de creatinina estimado em 30-60mL/min) apresentaram concentrações mais altas de metabólitos nas hemácias, mas a diferença significativa na inibição da anidrase carbônica ou os efeitos adversos sistêmicos clinicamente significativos não foram diretamente atribuídos a esse achado.

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 0,46ng/mL após a administração pela manhã e de 0,35ng/mL após a administração vespertina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- doença reativa das vias aéreas, asma brônquica ou histórico de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;
- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Essas contraindicações têm como base os componentes e não são específicas da associação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exemplo de outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido por via sistêmica. O timolol é um betabloqueador; portanto, os mesmos tipos de reações adversas observadas com a administração sistêmica dos betabloqueadores podem ocorrer com a administração tópica.

Reações cardiorrespiratórias: por causa da presença do maleato de timolol, a insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com Glalfital®. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser monitorados para sinais de deterioração dessas doenças e a frequência cardíaca deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

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.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve/moderada, Glalfital® deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Distúrbios vasculares: pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de *Raynaud* ou síndrome de *Raynaud*) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus: agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente àqueles com diabetes instável) que recebem insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose: agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser monitorados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente beta-adrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tireoide.

Anestesia cirúrgica: a necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja **10. SUPERDOSE**).

Disfunção renal e hepática: cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol não foi estudado em pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30mL/min). Uma vez que o cloridrato de dorzolamida e seus metabólitos são excretados predominantemente pelos rins, Glalfital® 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 de outros agentes oftálmicos tópicos, esse medicamento pode ser absorvido por via sistêmica. 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, como síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica. Caso ocorram sinais de reações graves ou hipersensibilidade, o uso da preparação deve ser suspenso.

Em estudos clínicos, foram relatados efeitos adversos oculares locais com a administração crônica de solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida principalmente conjuntivite e

reações palpebrais. Algumas dessas reações tiveram aparência e curso clínico de reações do tipo alérgicas e desapareceram com a suspensão do tratamento medicamentoso. Reações semelhantes foram relatadas com cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol. Se tais reações forem observadas, deve-se considerar a suspensão do tratamento com Glalfital[®].

Enquanto estiverem recebendo betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia 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.

Tratamento combinado: existe a possibilidade de efeito aditivo sobre 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 Glalfital[®] devem ser observados quanto ao possível efeito aditivo sobre a pressão intraocular ou sobre os efeitos sistêmicos conhecidos do bloqueio 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 tratamento supressor de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida, dorzolamida) após procedimentos de filtração.

Pacientes com baixa contagem de células endoteliais são mais propensos ao desenvolvimento de edema de córnea. Deve-se tomar precauções quando Glalfital[®] for prescrito para esse grupo de pacientes.

Uso de lentes de contato: Glalfital[®] contém o conservante cloreto de benzalcônio, que pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas; portanto, Glalfital[®] 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.

Gravidez e Lactação - Categoria C

Não existem estudos adequados e bem controlados em grávidas. Glalfital[®] deve ser usado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos para o feto.

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

Não se sabe se o cloridrato de dorzolamida é excretado no leite materno. O maleato de timolol é excretado no leite materno. Uma vez que reações adversas graves podem ocorrer em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o aleitamento ou a medicação, levando-se em consideração sua importância para a mãe.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia da solução oftálmica de cloridrato de dorzolamida 2% foi estabelecida em estudo clínico com crianças menores de 6 anos de idade. Neste estudo, pacientes menores de 6 anos e maiores de 2 anos de idade cuja PIO não foi controlada com monoterapia receberam cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol.

Nesses pacientes cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol foi geralmente bem tolerado.

Uso em idosos: do número total de pacientes dos estudos clínicos com cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol, 49% tinham 65 anos ou mais e 13% tinham 75 anos ou mais.

No geral, nenhuma diferença na eficácia ou no perfil de segurança foi observada entre esses pacientes e pacientes mais novos, mas o aumento da sensibilidade individual em alguns idosos não pode ser desconsiderado.

Dirigir ou operar máquinas: existem efeitos adversos associados ao uso de Glalfital[®] que podem afetar a capacidade em alguns pacientes de dirigir e/ou operar máquinas (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas específicos 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, anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo ácido acetilsalicílico e hormônios (por exemplo, estrogênio, insulina, tiroxina).

Entretanto, é possível que ocorram efeitos aditivos, hipotensão 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, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral.

Há relato de potencialização de bloqueio beta-adrenérgico sistêmico (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento concomitante com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: quinidina, inibidores da recaptação de serotonina) e timolol.

O componente dorzolamida deste medicamento é um inibidor da anidrase carbônica e, embora administrado por via tópica, é absorvido por via sistêmica. 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 ao tratamento com altas doses de salicilato). Portanto, a possibilidade de tais interações medicamentosas deve ser considerada em pacientes que estejam recebendo Glalfital[®].

Os agentes bloqueadores beta-adrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ocorrer após a suspensão de clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Validade após aberto: válido por 28 dias.

Características físicas e organolépticas: Solução límpida incolor a amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose é de uma gota de Glalfital[®] no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

Quando Glalfital[®] for substituir outro(s) agente(s) oftálmico(s) antiglaucomatoso(s), descontinue o(s) outro(s) agente(s) após a administração apropriada em um dia, e comece a administrar Glalfital[®] no dia seguinte.

Se outro agente oftálmico tópico estiver sendo usado, Glalfital[®] e o outro agente devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 10 minutos.

Quando se utiliza a oclusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras, durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em aumento da atividade local.

Instruções de uso:

Cuidados de utilização:

1-Retire a tampa do frasco; 2-Incline a cabeça para trás e puxe a pálpebra inferior levemente, formando uma bolsa entre a pálpebra e o olho; 3-Incline o frasco a 90° (posição vertical); 4-Aperte levemente o frasco plástico, para gotejar o produto; 5-Goteje a quantidade recomendada e feche o frasco após o uso; 6-Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de Glalfital[®] no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

A ponta gotejadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta gotejadora.

NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

Após o uso de Glalfital[®], pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter o produto no seu olho.



NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

Repita os passos descritos acima para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos para cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol as reações adversas observadas são consistentes com aquelas relatadas previamente com cloridrato de dorzolamida e/ou maleato de timolol. 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 devido a reações adversas oculares locais e, aproximadamente 1,2% de todos os pacientes descontinuaram devido a reações adversas locais sugestivas de alergia ou hipersensibilidade (como inflamação palpebral e conjuntivite). Como outros medicamentos oftálmicos aplicados topicamente, timolol é absorvido na circulação sistêmica. Isso pode causar reações adversas semelhantes aos agentes betabloqueadores sistêmicos. A incidência de reações adversas sistêmicas após a administração oftálmica tópica é menor que administração sistêmica.

As seguintes reações adversas foram relatadas com cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol ou um de seus componentes durante os estudos clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Muito comum: ($\geq 1/10$), comum: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e desconhecida** (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sistema imunológico:

-cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol:

Rara: sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea, anafilaxia.

-maleato de timolol colírio, solução:

Rara: sinais e sintomas de reações alérgicas incluindo angioedema, urticária, prurido, erupção cutânea localizada e generalizada, anafilaxia.

Desconhecido: prurido.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-maleato de timolol colírio, solução:

Desconhecido: hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos:

-maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: depressão*.

Rara: insônia*, pesadelos*, perda de memória.

Distúrbios do sistema nervoso:

-cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: cefaleia*.

Rara: tontura*, parestesia*.

-maleato de timolol colírio, solução:

Comum: cefaleia*.

Incomum: tontura*, síncope*.

Rara: parestesia*, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave, redução da libido*, acidente vascular cerebral*, isquemia cerebral.

Distúrbios oculares:

-cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol:

Muito comum: queimação e ardência.

Comum: injeção conjuntival, visão turva, erosão corneana, coceira ocular, lacrimação.

-cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: inflamação palpebral*, irritação palpebral*.

Incomum: iridociclite*.

Rara: irritação, incluindo vermelhidão* e dor*, crosta palpebral*, miopia transitória (solucionada com a descontinuação da terapia), edema corneano*, hipotonia ocular*, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração)*.

-maleato de timolol colírio, solução:

Comum: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo blefarite*, ceratite*, redução da sensibilidade corneana e olhos secos*.

Incomum: distúrbios visuais, incluindo alterações de refração (em alguns casos, devido à descontinuação da terapia miótica)*.

Rara: ptose, diplopia, descolamento coroidal (após cirurgia de filtração)*.

Desconhecido: coceira, lacrimejamento, vermelhidão, visão turva, erosão da córnea.

Distúrbios do ouvido e labirinto:

-maleato de timolol colírio, solução:

Rara: zumbido*.

Distúrbios cardíacos:

-maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: bradicardia*.

Rara: dor torácica*, palpitação*, edema*, arritmia*, insuficiência cardíaca congestiva*, bloqueio cardíaco*, parada cardíaca*.

Desconhecido: bloqueio atrioventricular, insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares:

-maleato de timolol colírio, solução:

Rara: hipotensão*, claudicação, fenômeno de *Raynaud*, mão e pés frios.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

-cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol:

Comum: sinusite.

Rara: falta de ar, insuficiência respiratória, rinite, raramente broncoespasmo.

-cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Rara: epistaxe*.

-maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: dispneia*.

Rara: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente)*, insuficiência respiratória, tosse*.

Distúrbios gastrintestinais:

-cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol:

Muito comum: disgeusia.

-cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: náusea*.

Rara: irritação da garganta, boca seca*.

-maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: náusea*, dispepsia*.

Rara: diarreia, boca seca*.

Desconhecido: disgeusia, dor abdominal, vômito.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

-cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol:

Rara: dermatite de contato, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica.

-cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Rara: erupção cutânea*.

-maleato de timolol colírio, solução:

Rara: alopecia*, erupção cutânea psoríase ou exacerbação da psoríase*.

Desconhecido: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

-maleato de timolol colírio, solução:

Rara: lúpus eritematoso sistêmico.

Desconhecido: mialgia.

Distúrbios renais e urinários:

-cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol:

Incomum: urolitíase.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:

-maleato de timolol colírio, solução:

Rara: doença de *Peyronie**, diminuição da libido.

Desconhecido: disfunção sexual.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:

-cloridrato de dorzolamida colírio, solução:

Comum: astenia/fadiga*.

-maleato de timolol colírio, solução:

Incomum: astenia/fadiga*.

*Essas reações adversas também foram observadas com cloridrato de dorzolamida+maleato de timolol durante a experiência pós-comercialização.

** Reações adversas adicionais foram observadas com betabloqueadores oftálmicos e podem potencialmente ocorrer com este medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis a respeito da superdose em humanos por ingestão acidental ou proposital de Glalfital®.

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, cefaleia, 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.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0533

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO

TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/10/2014	0938302/14-6	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	20/10/2014	0938302/14-6	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	20/10/2014	Versão inicial	VPS	-20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 2,5mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 3,0mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 5,0mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 10mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 2,5mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 3,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 5,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 10mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 2,5mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 3,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 5,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol

									oft cx 500 fr got x 10mL (emb hosp).
07/12/2015	1063538/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	07/12/2015	1063538/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	07/12/2015	Identificação do Medicamento	VPS	-20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 2,5mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 3,0mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 5,0mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 10mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 2,5mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 3,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 5,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 10mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 2,5mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 3,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 5,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 10mL (emb hosp).
07/12/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto	07/12/2015	-	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto	07/12/2015	Identificação do Medicamento 7. Cuidados de	VPS	-20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 2,5mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 3,0mL.

		de bula – RDC 60/12			de bula – RDC 60/12		armazenamento do medicamento		-20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 5,0mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft ct fr got x 10mL. -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 2,5mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 3,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 5,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 200 fr got x 10mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 2,5mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 3,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 5,0mL (emb hosp). -20mg/mL + 5mg/mL sol oft cx 500 fr got x 10mL (emb hosp).
--	--	------------------------	--	--	------------------------	--	---------------------------------	--	---