

AZORGA® Suspensão
brinzolamida 10 mg/ml
maleato de timolol 6,8 mg/ml

APRESENTAÇÃO:

Suspensão oftálmica estéril.

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml ou 6ml de suspensão oftálmica de brinzolamida (10mg/ml) e maleato de timolol (6,8mg/ml; eq. 5mg de timolol base).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada ml (30 gotas) contém:

10 mg brinzolamida e 6,8mg (5mg de timolol base) de maleato de timolol, ou seja, 0.33 mg de brinzolamida e 0.23 mg de maleato de timolol (0,17 mg de timolol base) por gota.

Veículo constituído de: manitol, carbômero 974P, tiloxapol, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, edetato dissódico e cloreto de benzalcônio como conservantes e água purificada q.s.p. 1ml.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AZORGA® Suspensão Oftálmica Estéril diminui a pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. O uso apenas se justifica quando o tratamento com monoterapia for insuficiente para reduzir a pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos clínicos:

Em um ensaio clínico controlado em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, que na opinião do investigador poderiam se beneficiar com a terapêutica combinada, e que tinham a média basal de pressão intra-ocular de 25 a 27 mmHg, o efeito médio da redução da pressão intra-ocular de AZORGA® Suspensão Oftálmica, administrado duas vezes por dia foi de 7 a 9 mmHg. A não inferioridade de AZORGA® Suspensão Oftálmica comparado a dorzolamida 20mg/mL + timolol 5mg/mL na redução da pressão intraocular foi demonstrada através de todos os controles e visitas do estudo.

Em um estudo clínico controlado - seis meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, com média basal de pressão intra-ocular de 25 a 27mmHg,

o efeito médio da redução da pressão intraocular de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estéril, administrado duas vezes por dia foi de 7 a 9 mmHg, e foi até 3mmHg maior do que brinzolamida 10mg/mL duas vezes ao dia e até 2 mmHg maior do que timolol 5mg/mL duas vezes ao dia. Foi observada uma redução estatisticamente superior a média da pressão intraocular comparada a brinzolamida e timolol, administrados isoladamente, em todos os controles e visitas através do estudo.

Em três ensaios clínicos controlados, o desconforto ocular após instilação de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estéril foi significativamente menor que da dorzolamida 20mg/mL + timolol 5mg/mL.

Dados de segurança pré-clínica:

Brinzolamida: Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com brinzolamida baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Desenvolvimento de estudos de toxicidade em coelhos com doses orais de brinzolamida de até 6 mg / kg / dia (214 vezes a dose clínica diária recomendada de 28 µg / kg / dia) não revelou nenhum efeito sobre fetal desenvolvimento apesar da toxicidade materna significativa. Estudos semelhantes em ratos resultaram em uma ligeira redução na ossificação do crânio e sternebrae de fetos de mães que receberam doses de brinzolamida de 18 mg / kg / dia (642 vezes a dose diária clínica recomendada), mas não de 6 mg / kg / dia. Estes resultados ocorreram com doses que causaram a acidose metabólica, com diminuição no ganho de peso em mães e diminuição do peso fetal. Dose-relativa: Diminuição nos pesos fetais foram observados em filhotes de mães que receberam brinzolamida oralmente, que vão desde uma ligeira diminuição (cerca de 5-6%) 2 mg / kg / dia para cerca de 14% a 18 mg / kg / dia. Durante a lactação, o nível sem efeitos adversos na descendência foi de 5 mg / kg / dia.

Timolol: Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com timolol baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Estudos de toxicidade reprodutiva com timolol mostrou atraso fetal na ossificação em ratos,

sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal (em 50 mg / kg / dia ou 3.500 vezes a dose clínica diária de 14 µg / kg / dia) e aumento da reabsorção fetal em coelhos (em 90 mg / kg / dia ou 6.400 vezes a dose clínica diária).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE AÇÃO: AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel contém dois ingredientes ativos: brinzolamida e maleato de timolol. Estes dois componentes diminuem a pressão intra-ocular elevada, principalmente pela redução da produção do humor aquoso, e o realizam por diferentes mecanismos de ação. O efeito combinado destas duas substâncias ativas resulta em uma redução adicional da pressão intra-ocular (PIO) comparado a componentes isolados.

Brinzolamida é um potente inibidor da anidrase carbônica humana II (AC-II), uma iso-enzima predominante no olho. A inibição da anidrase carbônica nos processos ciliares do olho diminui a secreção do humor aquoso, presumivelmente por retardar a formação de íons bicarbonatos com subsequente redução no transporte de sódio e fluidos oculares.

Timolol é um agente bloqueador adrenérgico não seletivo que não tem atividade simpatomimética intrínseca, depressora do miocárdio direto ou estabilizadora de membrana. Estudos fluorofotométricos e tonográficos no homem indicam que a ação predominante está relacionada à redução da formação do humor aquoso e um ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

FARMACOCINÉTICA:

Absorção: Após administração tópica ocular, brinzolamida e timolol são absorvidos através da córnea na circulação sistêmica. Em um estudo farmacocinético, a indivíduos saudáveis receberam brinzolamida oral (1 mg) duas vezes ao dia durante 2 semanas para encurtar o tempo para atingir o estado estacionário antes de começar o uso de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel. Após duas doses diárias de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel, por 13 semanas, a concentração de brinzolamida nas hemácias foi em média de $18,8 \pm 3,29$ µM, $18,1 \pm 2,68$ µM e $18,4 \pm 3,01$ µM nas semanas 4, 10 e 15, respectivamente, indicando que as concentrações de estado estacionário da brinzolamida nas hemácias foram mantidos. Em estado estacionário, após a administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel, a média plasmática C_{\max} e AUC_{0-12h} de timolol foram 27% e 28% menor (C_{\max} : $0,824 \pm 0,453$ ng / ml, AUC_{0-12h} : $4,71 \pm 4,29$ ng h / ml), respectivamente, em comparação com a administração de timolol 5 mg / ml (C_{\max} : $1,13 \pm 0,494$ ng / ml, AUC_{0-12h} : $6,58 \pm 3,18$ ng h / ml). A menor exposição sistêmica ao timolol seguida da administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica não é clinicamente relevante. Após a administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel a C_{\max} média de timolol foi alcançada em $0,79 \pm 0,45$ horas.

Distribuição: A ligação da proteína plasmática da brinzolamida é moderada (aproximadamente 60%). Brinzolamida é seqüestrada nas hemácias, devido à sua alta afinidade ligação à AC-II e, em menor medida à AC-I. Seu metabólito ativo N-desetil também se acumula nas hemácias, onde se liga primariamente à AC-I. A afinidade da brinzolamida e do metabólito às hemácias e tecidos resultam em uma baixa concentração plasmáticas.

Os dados da distribuição no tecido ocular dos coelhos mostraram que timolol pode ser medido no humor aquoso até 48 horas após administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica. No estado de equilíbrio, timolol é detectado no plasma humano por até 12 horas após administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel.

Metabolismo: As vias metabólicas para o metabolismo de brinzolamida envolvem o N-desalquilação, O-desalquilação e oxidação da sua seqüência lateral. N-desetil brinzolamida é o principal metabólito da brinzolamida formado nos seres humanos, os quais também se ligam ao CA-I na presença de brinzolamida e se acumulam nas hemácias. Estudos *in vitro* mostram que o metabolismo da brinzolamida envolve principalmente o CYP3A4, assim como pelo menos outras quatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9).

Timolol é metabolizado por duas vias. Uma rota produz uma cadeia lateral de etanolamina no anel tiadizole enquanto que a outra cede a cadeia lateral etanólica no nitrogênio morfolina e a segunda rota produz, semelhante a cadeia lateral, um grupo carbonil adjacente ao nitrogênio. O metabolismo de timolol é mediado principalmente pelo CYP2D6.

Excreção: A brinzolamida é eliminada principalmente por excreção renal (aproximadamente 60%). Cerca de 20% da dose é encontrada na urina como metabólito. Brinzolamida e N-desetil-brinzolamida são encontrados componentes predominantes na urina através de leves traços (< 1%) de metabólitos N-desmetoxipropil e O-desmetil.

Timolol e seus metabólitos são principalmente excretados pelos rins. Aproximadamente 20% da dose de timolol é excretada na urina não modificada e o restante excretado na urina como metabólitos. O plasma $t_{1/2}$ de timolol é 4.8 horas após administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel.

4. CONTRAINDICAÇÃO

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula, asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva severa, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico, reinite alérgica severa e hiper-reatividade brônquica, hipersensibilidade a outros beta-bloqueadores, acidose hiperclorêmica, insuficiência renal grave e hipersensibilidade a sulfonamidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS: EXCLUSIVAMENTE PARA USO TÓPICO OCULAR. O PRODUTO NÃO DEVE SER INJETADO OU INGERIDO. DESCARTAR O PRODUTO 8 SEMANAS APÓS ABERTO.

Como qualquer agente oftálmico aplicado topicamente, brinzolamida e timolol são absorvidos sistemicamente. Devido ao componente beta-adrenérgico timolol, podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas pulmonares e cardiovasculares ocasionadas por agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de iniciar a terapia com timolol. Paciente com histórico de doença cardíaca severa deve ser monitorado em relação a sinais de insuficiência cardíaca e batimento cardíaco. Raramente tem sido relatadas reações respiratórias e cardíacas, incluindo morte devido a broncoespasmo em pacientes com asma, morte associada à insuficiência cardíaca após administração de maleato de timolol. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou a pacientes com diabetes insulino-dependente lábil uma vez que podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda. Eles também podem mascarar os sinais de hipertireoidismo e causar piora na angina de Prinzmetal, hipotensão e desordem circulatória central e periférica severa.

AZORGA® Suspensão Oftálmica contém brinzolamida, uma sulfonamida. Os mesmos tipos de efeitos indesejáveis que são atribuídos a sulfonamidas podem ocorrer com administração tópica. Distúrbios ácido-base têm sido relatados com os inibidores de anidrase carbônica via oral. Se ocorrerem sinais de hipersensibilidade ou reações sérias, descontinuar o uso do medicamento.

Existe um potencial efeito aditivo conhecido nos efeitos sistêmicos da inibição da anidrase carbônica em pacientes recebendo inibidores da anidrase carbônica via oral e AZORGA® Suspensão Oftálmica Estébil. A administração concomitante de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estébil e inibidores de anidrase carbônica via oral não foi estudada e não é recomendada.

Reações anafiláticas: enquanto estiverem utilizando agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, pacientes com história de atopia ou reação anafilática severa a diversos alérgenos, pode não responder a doses usuais de adrenalina usada para o tratamento de reações anafiláticas.

Efeitos oculares: Há uma experiência limitada com AZORGA® Suspensão Oftálmica Estébil no tratamento de pacientes com glaucoma pseudoexfoliativo ou glaucoma pigmentar. Deve-se ter cautela no tratamento destes pacientes e recomenda-se monitoramento da pressão intraocular.

AZORGA® Suspensão Oftálmica Estébil não foi estudado em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e seu uso não é recomendado nesses pacientes.

O possível papel da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em pacientes com comprometimento das córneas (particularmente em pacientes com baixa contagem de células endoteliais). Especificamente, os pacientes usuários de lentes de contato não foram estudados, logo se recomenda acompanhar cuidadosamente estes pacientes quando usam brinzolamida, uma vez que inibidores da anidrase carbônica podem afetar a hidratação da córnea e usar lente pode aumentar o risco para a córnea. A monitorização cuidadosa de pacientes com córneas comprometidas, como pacientes com diabetes mellitus ou distrofias corneanas, é recomendado.

Tem sido relatado que o cloreto de benzalcônio causa ceratite punteada e/ou ceratopatia ulcerativa tóxica. Uma vez que AZORGA® Suspensão Oftálmica Estébil contém cloreto de benzalcônio, o uso frequente ou prolongado deve ser monitorado rigorosamente.

O produto contém um conservante (cloreto de benzalcônio) que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Se o paciente usar lentes de contato gelatinosas e seus olhos não estiverem vermelhos, ele deve aguardar pelo menos 15 minutos após a administração de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estébil antes de colocá-las novamente nos olhos.

PRECAUÇÕES: Utilização na insuficiência hepática e renal. Não foram realizados estudos com AZORGA® Suspensão oftálmica ou com timolol 5 mg / ml colírio em pacientes com insuficiência hepática

ou renal. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática ou em doentes com a insuficiência renal. AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina <30 ml / min) ou em pacientes com acidose hiperclorêmica. Desde brinzolamida e o seu principal metabolito são excretados predominantemente pelos rins AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel é contra-indicado em doentes com insuficiência renal grave.

GRAVIDEZ: Não existem dados adequados sobre a utilização de brinzolamida em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O potencial de risco em humanos não foi avaliado.

Estudos epidemiológicos bem controlados com o uso sistêmico de beta-bloqueadores não indicaram efeitos de malformação, mas alguns efeitos farmacológicos, como bradicardia foram observadas em fetos ou recém-nascidos. Dados sobre um número limitado de grávidas expostas não revelaram quaisquer efeitos adversos do uso de colírio de timolol em sua gravidez ou na saúde do feto / recém-nascido, mas bradicardia e arritmias foram relatadas, em um caso, no feto de uma mulher tratada com colírio de timolol. Não há disponível outros dados epidemiológicos relevantes. AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja extremamente necessário. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

LACTAÇÃO: Não se sabe se a brinzolamida é excretada no leite materno de seres humanos. Estudos em animais demonstraram excreção de brinzolamida no leite materno. Timolol não aparece no leite materno de seres humanos. Entretanto, nas doses terapêuticas de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel não são esperados nenhum efeito em recém-nascidos/bebês que estejam sendo amamentados. AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel pode ser utilizado durante a amamentação.

CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS: Como acontece com qualquer colírio, uma turvação transitória da visão ou outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o doente deve esperar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

CRIANÇAS: A segurança e eficácia do uso em crianças não foram estabelecidas.

IDOSOS: Inibidores da anidrase carbônica via oral podem prejudicar a habilidade de desenvolver tarefas que requerem atenção mental ou coordenação física em pacientes idosos. AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel é absorvido sistemicamente e, portanto, esta possibilidade pode ocorrer com a administração tópica. **Este medicamento pode causar doping.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Se mais de um medicamento tópico oftálmico estiver sendo utilizado, deverá haver uma diferença de no mínimo 5 minutos entre as administrações dos medicamentos.

Quando um medicamento antiglaucomatoso oftálmico for substituído por AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel, o outro medicamento deve ser descontinuado e AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel deve ser iniciado na administração da próxima dose.

Timolol pode interagir com outro medicamento. O efeito na pressão intraocular ou efeitos conhecidos do bloqueio beta-adrenérgico podem ser potencializados quando AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel for dada a pacientes que já recebem agentes bloqueadores beta-adrenérgicos orais. O uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos locais ou dois inibidores da anidrase carbônica local não é recomendado.

AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbônica e, embora administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. Distúrbios ácido-base têm sido relatados com os inibidores de anidrase carbônica via oral. O potencial para interações deve ser considerado em pacientes que estejam usando AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel.

O citocromo P-450 isoenzima responsável pelo metabolismo da brinzolamida, inclui CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. É esperado que os inibidores de CYP3A4 como o cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir e troleadomicina inibam o metabolismo da brinzolamida pelo CYP3A4. Recomenda-se cautela se inibidores CYP3A4 são administrados concomitantemente. Entretanto, é

improvável que a eliminação renal seja a principal via para o acúmulo de brinzolamida. Brinzolamida não é um inibidor do citocromo P-450 isoenzimas.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando na hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando colírios com timolol são administrados concomitantemente com bloqueadores de canal de cálcio via oral, guanetidina ou agentes beta-bloqueadores, antiarrítmicos, glicosídeos digitálicos ou parasimpatomiméticos.

A reação hipertensiva à retirada súbita da clonidina pode ser potencializada quando se utiliza beta-bloqueadores. Tem sido relatada a potencialização do bloqueio beta-adrenérgico (diminuição do batimento cardíaco) durante o tratamento combinado com inibidores CYP2D6 (quinidina, cimetidina) e timolol.

Beta-bloqueadores podem aumentar o efeito hipoglicêmico de agentes antidiabéticos e podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto (5ml e 6ml) é de 24 meses. **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. Após aberto, válido por 56 dias.** AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel é uma suspensão opaca branca a quase branca. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é uma gota de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel no saco conjuntival do olho afetado, duas vezes por dia, pela manhã e à noite. **AGITAR O FRASCO ANTES DO USO.** No esquecimento de administração (dose omitida) o medicamento deverá ser administrado no próximo horário, conforme planejado. A dose não deverá exceder uma gota no olho afetado, duas vezes ao dia.

É recomendado fechar gentilmente a pálpebra ou fazer uma oclusão nasolacrimal após instilação. Este procedimento pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados via rota ocular e resultar em um decréscimo de reações adversas sistêmicas.

A segurança de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel com doses ou frequência de administração maiores não foi estabelecida.

A segurança do uso de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel por outras vias de administração não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em dois ensaios clínicos de 6 e 12 meses de duração envolvendo 394 pacientes tratados com AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel, a maioria frequentemente relatadas reações adversas foi turva transitória visão após a instilação (3,6%), com duração de poucos segundos a uma alguns minutos.

As seguintes reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (>10%), comum (frequente) (>1% e < 10%), incomum (infrequente) (> 0,1% e < 1%), rara (> 0,01% e < 0,1%), ou muito rara (< 0,01%). Dentro de cada frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de seriedade.

Psiquiátrica	Incomum: insônia
Sistema nervoso	Comum: alteração do paladar
Oculares	Comum: visão borrada, dor, irritação, sensação de corpo estranho nos olhos. Incomum: erosão corneana, ceratite punteada, olho seco, prurido, hiperemia, blefarite, conjuntivite alérgica, distúrbio corneano, ardência ocular, crosta na margem palpebral, astenopia, pruritus palpebral, blefarite alérgica, eritema palpebral.
Vasculares	Incomum: diminuição da pressão sanguínea crônica, dor faringolaríngea, rinorréia, tosse.
Respiratória, torácica e do mediastino	Incomum: doença pulmonar obstrutiva
Pele e tecidos subcutâneos	Incomum: disfunção capilar, e líquen plano.

Descrição das reações adversas selecionadas:

Alteração do paladar (sabor amargo ou não habitual na boca após a instilação). Foi frequentemente relatada durante os ensaios clínicos, após o uso de AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel. É provável que seja

causado pela passagem do colírio pela nasofaringe, através do canal lacrimal e é atribuído à brinzolamida. Oclusão nasolacrimal ou suavemente fechamento das pálpebras após a instilação pode ajudar a reduzir a ocorrência deste efeito. AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel contém brinzolamida que é uma sulfonamida inibidora da anidrase carbônica com absorção sistêmica. Efeitos gastrintestinais, sistema nervoso, hematológicos, renais e metabólicos são geralmente associados com sistêmica inibidores da anidrase carbônica. O mesmo tipo de reações adversos atribuídos aos inibidores da anidrase carbônica podem ocorrer com a administração tópica.

AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel contém brinzolamida e timolol (como maleato de timolol). As reações adversas adicionais associadas com o uso dos componentes individuais observadas na prática clínica e a experiência pós-comercialização que podem potencialmente ocorrer com AZORGA® Suspensão Oftálmica Estérel incluem:

	Brinzolamida 10 mg/ml	Timolol 5mg/ml
Infecções e infestações	nasofaringite, faringite, sinusite, rinite	
Sistema sanguíneo e linfático	Diminuição da contagem de hemácias, aumento de cloreto no sangue	
Sistema imune	hipersensibilidade	
Metabolismo e nutrição	hipoglicemia	
Psiquiátrica	apatia, depressão, humor depressivo, diminuição da libido, pesadelo, nervosismo	
Sistema nervoso	sonolência, disfunção motora, amnésia, imparidade de memória, tontura, parestesia, tremores, cefaléia, hipoestesia, ageusia	isquemia cerebral, acidente vascular cerebral; síncope, miastenia gravis, cefaléia, parestesia, tontura
Oculares	Ceratite, ceratopatia, aumento da relação escavação / disco, do nervo óptico, defeito do epitélio da córnea, alteração do epitélio da córnea, aumento da pressão intra-ocular, depósito do olho, coloração da córnea, edema de córnea, conjuntivite, meibomianite, diplopia, brilho, fotofobia, fotopsia, redução da acuidade visual, pterígio, desconforto ocular, ceratoconjuntivite seca, hipoestesia dos olhos, pigmentação da esclera, cisto subconjuntival, lacrimejo, distúrbio visual, inchaço dos olhos, alergia ocular, madarose, distúrbio palpebral, edema palpebral	conjuntivite, diplopia, ptose palpebral, ceratite, distúrbio visual
Ouvido e labirinto	zumbido, vertigem	
Cardíaco	angústia cardio-respiratória, angina pectoris, bradicardia, frequência cardíaca irregular, arritmia, palpitações, taquicardia, aumento da frequência cardíaca	parada cardíaca, insuficiência cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular, bradicardia, palpitações
Vascular	aumento da pressão arterial, hipertensão	
Respiratório, torácico e do mediastino	dispnéia, asma, hiperatividade brônquica, epistaxe, irritação da garganta, congestão nasal, congestão do trato superior respiratório, gotejamento pós-nasal, espirros, secreção nasal	insuficiência respiratória, broncoespasmo, dispnéia, congestão nasal
Gastrointestinal	boca seca, esofagite, vômitos, diarreia, náuseas, dispepsia, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto estomacal, evacuações frequentes, desordem gastrointestinal, hipostesia oral, parestesia oral, flatulência	diarreia, náuseas
Hepato-biliar	Teste de função hepática anormal	

Pele e tecidos subcutâneos	urticária, erupção cutânea máculo-papular, erupção cutânea, prurido generalizada, alopecia, erupção cutânea
Músculo-esquelético e tecido conectivo	dor nas costas, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dor nas extremidades
Renal e urinário	dor renal, polaciúria
Sistema reprodutivo e amamentação	disfunção erétil
Distúrbios gerais e condição administrativa local	astenia, dor, desconforto no peito, fadiga, sensação anormal, sensação de irritabilidade, nervosismo, dor torácica, edema periférico, mal-estar, resíduos de medicamento
Lesão, intoxicação e complicações proceduais	corpo estranho no olho

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

Em caso de superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Podem ocorrer: desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de estado acidótico e possivelmente efeitos no sistema nervoso central. Níveis eletrolíticos séricos (particularmente o potássio) e os níveis de pH sanguíneo devem ser monitorados. Estudos mostraram que timolol não é dialisado prontamente. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0068.1108.001-8

Farm. Resp.: André Luis Picoli CRF-SP N° 19161

Fabricado por:
NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Av. N.S. da Assunção,736
05359-001 São Paulo-SP
CNPJ 56.994.502/0017-05
Indústria Brasileira
SAC: 0800-707 7908 sac.brasil@alcon.com

Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
CNPJ 56.994.502/0001-30
São Paulo – SP

www.alconlabs.com.br

© 2014 Novartis.

Alcon®

