



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9365

BUENOS AIRES, 06 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010107-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para las Especialidades Medicinales denominadas PLOSTIM 0,25 % - 0,50 % / TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TIMOLOL 0,25 % - 0,50 % y PLOSTIM GEL 0,25 % - 0,5% / MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL. TIMOLOL 0,25 % - 0,50 %; aprobadas por Certificado N° 37.420.

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

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

ESV

LV



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9365

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

Que a fojas 208 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para las Especialidades Medicinales denominadas PLOSTIM 0,25 % - 0,50 % / TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TIMOLOL 0,25 % - 0,50 % y PLOSTIM GEL 0,25 % - 0,5% / MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL. TIMOLOL 0,25 % - 0,50 %; aprobadas por Certificado N° 37.420 y Disposición N° 0650/05, propiedad de la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 69 a 89 (industria belga), 90 a 110 (industria brasilera), para PLOSTIM

ESV

LV



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 9365

0,25 % - 0,50% y de fojas 138 a 161 (industria estadounidense), para PLOSTIM GEL 0,25 % - 0,50 %.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0650/05 los prospectos autorizados por las fojas 69 a 75, 90 a 96 y 138 a 145, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 37.420 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010107-15-4

DISPOSICIÓN N° 9365

Jfs

ESV

✓

3

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9365** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 37.420 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial / Genérico/s: PLOSTIM 0,25 % - 0,50 % / TIMOLOL,
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL,
TIMOLOL 0,25 % - 0,50 % y PLOSTIM GEL 0,25 % - 0,5% / MALEATO DE TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL. TIMOLOL 0,25 % - 0,50 %.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0650/05.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006450-01-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0716/02.	PLOSTIM 0,25 % - 0,50 %: prospectos de fs. 69 a 89 (industria belga), 90 a 110 (industria brasilera), corresponde desglosar de

ESV

LV



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

		fs. 69 a 75 y 90 a 96.- PLOSTIM GEL 0,25 % - 0,50 %: prospectos de fs. 138 a 161 (industria estadounidense), corresponde desglosar de fs. 138 a 145.-
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 37.420 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **06 NOV. 2015**, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010107-15-4

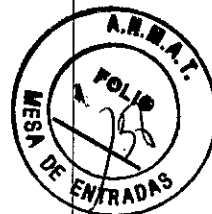
DISPOSICIÓN Nº **9365**

Jfs

ESV

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO Nº 1368/2015
A.N.M.A.T.

936506 NOV. 2015



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

PLOSTIM GEL 0,25 % y 0,5 %

(MALEATO DE TIMOLOL 0,25% Y 0,50%).

Solución oftálmica estéril

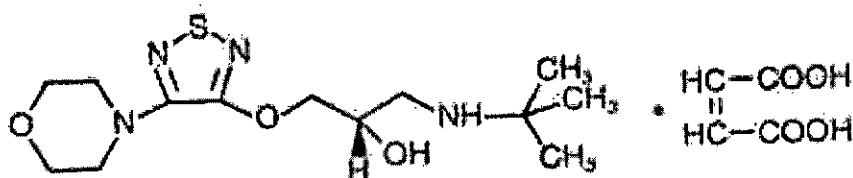
DESCRIPCIÓN:

Plostim Gel es un agente bloqueante no selectivo del receptor beta-adrenérgico. Su nombre químico es maleato de (-)-1-(*tert*-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol (1:1) (sal). El maleato de timolol posee un átomo de carbono asimétrico en lo que respecta a su estructura y se proporciona como levo-isómero. La rotación óptica nominal del maleato de timolol es la siguiente:

$[\alpha]_{25^\circ}$ en HCl 0,1N (C = 5 %) = 12,2 °.

405 nm

Su fórmula molecular es $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ y su fórmula estructural es:



El maleato de timolol posee un peso molecular de 432,50. Es un polvo cristalino, de color blanco, inodoro el cual es soluble en agua y alcohol. La solución oftálmica se proporciona como una solución acuosa, regulada, isotónica estéril de maleato de timolol en dos concentraciones. Cada mL de PLOSTIM GEL 0,25 % contiene 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maleato de timolol). Cada mL de PLOSTIM GEL 0,5% contiene 5,0 mg de timolol (6,8 mg de maleato de timolol). Ingredientes inactivos: goma xantán, trometamina, ácido bórico, manitol, polisorbato - 80; y agua purificada. Conservante: bromuro de benzododecinio al 0,012 %.

La goma xantán es una goma polisacárida de alto peso molecular purificada producida de la fermentación por la bacteria *Xanthomonas campestris*. Una solución acuosa de goma xantán, en presencia de proteína de la lágrima (lisozima), forma un gel. Mediante el contacto con la película precorneal de la lágrima, PLOSTIM GEL forma un gel que posteriormente se remueve con el flujo de las lágrimas.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiglaucomatoso.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción

El Timolol es un beta bloqueante no cardiselectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca y sin efecto estabilizador significativo en la membrana.

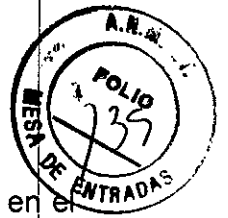
El Timolol reduce la presión intraocular normal y aumentada, y esta reducción no se acompaña por cambios en el tamaño de la pupila o por cualquier alteración de la agudeza visual.

ESV

ALCONI FARMACÉUTICOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9365



Farmacocinética

Después de la administración ocular tópica del timolol en humanos, se encuentran en el plasma bajas concentraciones. Después de la administración bilateral de una solución de maleato de timolol al 0,5% a voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas por lo general estuvieron por debajo de 5 ng/mL. No se han realizado estudios farmacocinéticos en humanos mediante el uso de esta formulación de solución formadora de gel. Sin embargo, se espera que la captación sistémica de una matriz de gel sea más lenta que una solución no formadora de gel en base a los estudios que emplean otras soluciones formadoras de gel. Se espera que las concentraciones plasmáticas máximas de timolol de la gota formadora de gel no excedan aquellas de la solución de maleato de timolol al 0,5%.

Estudios clínicos

En los estudios clínicos multicéntricos, a doble ciego, controlados, PLOSTIM GEL administrado una vez por día se comparó con las concentraciones equivalentes a una solución oftálmica de maleato de timolol administrado dos veces por día. PLOSTIM GEL, administrado una vez por día mostró tener igual eficacia en la disminución de la presión intraocular que la concentración equivalente de solución de maleato de timolol administrada dos veces por día.

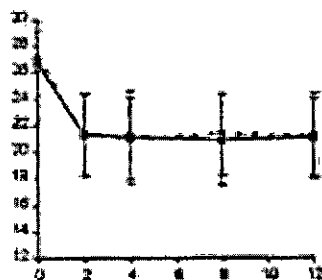
El efecto del timolol en lo que respecta a la disminución de la presión intraocular fue evidente durante 24 horas con una dosis única de PLOSTIM GEL. Las observaciones repetidas durante un período de estudio de tres meses indican que el efecto de disminución de la presión intraocular de PLOSTIM GEL fue consistente. Los resultados de los ensayos clínicos se muestran en las siguientes figuras.

PIO media y Dev estándar (mmHg) por grupo de tratamiento.

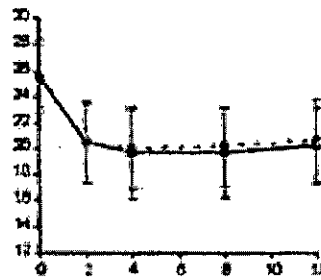
Estudio de Timolol GFS 0,25 %:

- solución oftálmica formadora de gel al 0,25 % una vez por día, n = 151
- solución de maleato de al 0,25 % dos veces por día.; n = 152.

TIEMPO: Desde (Hr 0)



TIEMPO: Pico (Hr 2)



Estudio de Timolol GFS 0,5 %:

- solución oftálmica formadora de gel al 0,5 % una vez por día, n = 140
- solución de maleato de timolol al 0,5 % dos veces por día; n = 145.

ESV

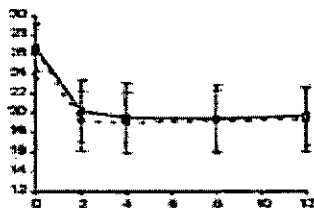
ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA S. CILIN
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

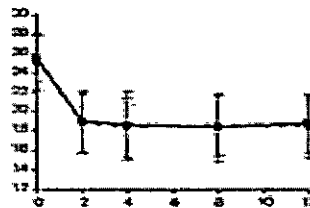
9363



TIEMPO: Desde (Hr 0)



TIEMPO: Pico (Hr 2)



PLOSTIM GEL, administrado una vez por día presentó un perfil de seguridad similar al de una concentración equivalente de solución de maleato de timolol administrado dos veces por día. Debido a las características físicas de la formulación, se informó visión borrosa transitoria con mayor frecuencia en pacientes a los que se les administró PLOSTIM GEL. (Ver REACCIONES ADVERSAS). PLOSTIM GEL no ha sido estudiada en pacientes que usan lentes de contacto.

INDICACIONES Y USOS

PLOSTIM GEL 0,25 % y 0,5 % se indica en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

CONTRAINDICACIONES

PLOSTIM GEL está contraindicado en pacientes con

- Hipersensibilidad a la /s sustancia/s activa/s o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad pulmonar reactiva, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General:

Como con otros fármacos de aplicación tópica ocular, el timolol es absorbido de manera sistémica.

Debido al componente bloqueador beta-adrenérgico en timolol oftálmico, los mismos tipos de problemas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas observadas con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos pueden ocurrir.

Trastornos cardíacos:

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y la hipotensión, la terapia con beta bloqueantes se debe evaluar de manera crítica y la terapia con otras sustancias activas debe ser considerada. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares debes ser monitoreados para detectar indicios de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con perturbaciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

ESV

Trastornos respiratorios:

Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma, se han reportado después de la administración de algunos betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglucemia/Diabetes Mellitus:

Los agentes bloqueantes beta, deben ser administrados con cautela en pacientes que presentan hipoglucemia espontánea o en aquellos pacientes con diabetes lábil, una vez que los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

Los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

Se ha reportado que los agentes bloqueantes beta adrenérgicos agravan los síntomas de debilidad muscular consistente con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes beta bloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del beta bloqueo sistémico pueden potenciarse cuando el Timolol se administra a los pacientes que ya están recibiendo un agente beta bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos (vea Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones anafilácticas:

Mientras se encuentren tomando beta bloqueantes los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responde a la dosis habitual de adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de las coroides:

Se ha reportado desprendimiento de las coroides con la administración de la terapia de supresión acuosa (por ejemplo Timolol, Acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

Los preparados oftálmicos beta bloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de beta agonistas como por ejemplo la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando los pacientes están recibiendo Timolol.

Lentes de Contacto:

El Cloruro de Benzalconio puede causar irritación y es sabido que decolora las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de PLOSTIM GEL y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

ESV

9365



- Betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo frecuencia cardíaca disminuida, depresión) se ha informado durante el tratamiento con inhibidores CYP2D6 combinados (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y Timolol
- Existe la probabilidad de efectos aditivos que resulten en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra solución betabloqueante oftálmica concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina) se ha reportado ocasionalmente.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

- FERTILIDAD:

No existen datos sobre los efectos de PLOSTIM GEL sobre la fertilidad humana.

- EMBARAZO:

No hay datos adecuados respecto al uso de Timolol en mujeres embarazadas. Los estudios epidemiológicos no han revelado efecto de malformaciones, pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además los indicios y síntomas del betabloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) se han observado en el recién nacido cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el momento del parto. No se debe utilizar Timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. En el caso de que PLOSTIM GEL se administrara hasta el momento del parto, el recién nacido debe ser monitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

- LACTANCIA:

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna y podrían causar efectos adversos graves en el bebé lactante.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA:

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad para conducir u operar maquinaria. En el caso de que se produzca visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelva a ser normal antes de conducir u operar maquinaria.

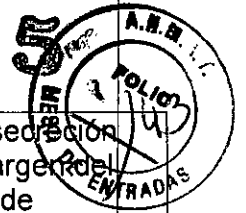
REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante ensayos clínicos con PLOSTIM GEL y son clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$) o desconocido (no puede ser estimado de acuerdo a los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Trastornos psiquiátricos	<i>Raro:</i> depresión
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco común:</i> Dolor de cabeza <i>Raro:</i> isquemia cerebral, mareos, migraña
Trastornos oculares	<i>Común:</i> <i>visión borrosa</i> , dolor ocular, irritación ocular, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco común:</i> erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, iritis, conjuntivitis, blefaritis, reducción de la agudeza visual,

ESV

936



	<p>fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, prurito ocular, formación de costras en el margen del párpado, inflamación de la cámara anterior, edema de párpado, hiperemia conjuntival</p> <p><i>Raro:</i> uveítis, diplopía, astenopia, eczema de párpados, eritema del párpado, prurito de párpados, edema de conjuntiva, pigmentación de la córnea</p>
Trastornos cardíacos	<p><i>Poco común:</i> bradicardia</p> <p><i>Raro:</i> infarto de miocardio</p>
Trastornos vasculares	<p><i>Poco común:</i> hipotensión</p> <p><i>Raro:</i> presión arterial aumentada, edema periférico, enfriamiento periférico</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><i>Poco común:</i> asma, bronquitis, disnea</p> <p><i>Raro:</i> enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, tos, sibilancias, congestión nasal</p>
Trastornos gastrointestinales	<p><i>Poco común:</i> disgeusia</p> <p><i>Raro:</i> dispepsia, malestar abdominal, sequedad de la boca</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><i>Raro:</i> hinchazón en la rostro, eritema</p>
Trastornos generales y alteraciones en el local de administración	<p><i>Poco común:</i> fatiga</p> <p><i>Raro:</i> astenia, molestias en el pecho</p>

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post comercialización incluyen lo que se detalla. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por Órgano y Sistema, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Trastornos del Sistema Inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, amnesia, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebro vascular, síncope, parestesia
Trastornos oculares	Desprendimiento de las coroides (después de la cirugía de filtración), ptosis palpebral
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular (completo, grado inferior o empeoramiento),

ESU

VERÓNICA B. CUNY
DIRECTORA TÉCNICA Y MODERADA

9365



	insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento), arritmia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas
Trastornos de piel o del tejido subcutáneo	Urticaria, psoriasis, rash, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artropatía
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Disfunción sexual

SOBREDOSIS

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis de betabloqueo pueden incluir desde bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, CABA, T.E.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Cuando se aplica PLOSTIM GEL con oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios sistémicos y en un aumento de la actividad local.

Se debe instruir a los pacientes para que inviertan el envase cerrado y lo agiten una vez antes de cada uso. No es necesario agitar el envase más de una vez. Otras medicaciones aplicadas de manera tópica se deben administrar por lo menos 10 minutos antes de PLOSTIM GEL. PLOSTIM GEL se encuentra disponible en concentraciones de 0,25% y 0,5%. La dosis habitual es una gota de PLOSTIM GEL (ya sea de 0,25% o 0,5%) en el/los ojo(s) afectado(s) una vez por día. Debido a que en algunos pacientes la respuesta de disminución de la presión intraocular con PLOSTIM GEL puede requerir de algunas semanas para estabilizarse, la evaluación debe incluir una determinación de la presión intraocular después de aproximadamente 4 semanas de tratamiento con PLOSTIM GEL. No se han estudiado dosis más altas que una gota de PLOSTIM GEL al 0,5% una vez por día. Si la presión intraocular del paciente todavía no alcanzó un nivel satisfactorio con este régimen de tratamiento, se puede considerar una terapia concomitante. Se deben administrar otras medicaciones oftálmicas aplicadas de manera tópica por lo menos 10 minutos antes de PLOSTIM GEL.)

PRESENTACIÓN

PLOSTIM GEL es una solución incolora a casi incolora, ligeramente opalescente, y ligeramente viscosa.

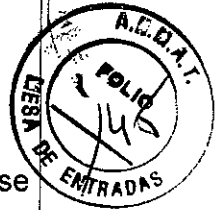
PLOSTIM GEL, se presenta en frasco gotero plástico DROP-TAINER* con 5 mL.

Almacenamiento:

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
VERÓNICA E. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

ESV

9365



Conservar entre 2° y 25°. Proteger de la luz.
Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase
Venta bajo receta

Mantener alejado del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 37420
Fabricado por:
Alcon Laboratories, Inc
Fort Worth, Texas 76134 Estados Unidos

Importado y distribuído por:
ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A
Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica B. Cini
Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585

Fecha de última de Revisión:

TDOC-0012432_version 4.0, Effective Date 28.feb.13
*Marca de Novartis

Este prospecto también se aplica a las presentaciones no comercializadas: 2,5mL y 10 mL.

ESV

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9365



PROYECTO DE PROSPECTO

PLOSTIM* 0,25% Y PLOSTIM* 0,50% **Timolol 0,25% Y 0,50%** **Solución Oftálmica Estéril**

COMPOSICION: El Maleato de Timolol es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Su nombre químico es (-)-1(terbutilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxy]-2-propanol maleato (1:1) (sal). El Maleato de Timolol posee un átomo de carbono asimétrico en su estructura y es provisto como el isómero *levo*. La rotación óptica nominal del Maleato de Timolol es

$[\alpha]_{25^\circ}$ en ClH 0,1N (C=5%) = -12,2°
405 nm

Su fórmula molecular es C₁₃H₂₄N₄O₃.C₄H₄O₄

El Maleato de Timolol tiene un peso molecular de 432,50. Es un polvo blanco, inodoro y cristalino, soluble en agua, metanol y alcohol.

La solución de Maleato de Timolol es estable a temperatura ambiente

PLOSTIM* solución oftálmica es presentado como una solución acuosa, estéril, buffereada de Maleato de Timolol en dos concentraciones.

Cada mL de **PLOSTIM* 0,25%** solución oftálmica contiene: Timolol 2,5 mg (3,4 mg de Maleato de Timolol).

Cada mL de **PLOSTIM* 0,50%** solución oftálmica contiene: Timolol 5 mg (6,8 mg de Maleato de Timolol). **Excipientes:** bifosfato de sodio monohidratado, fosfato de sodio dibásico anhidro, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH, cloruro de Benzalconio al 0,01% y agua purificada c.s.p. 1 mL.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción:

El Timolol es un beta bloqueante no cardioselectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca y sin efecto estabilizador significativo en la membrana.

El Timolol reduce la presión intraocular normal y aumentada, y esta reducción no se acompaña por cambios en el tamaño de la pupila o por cualquier alteración de la agudeza visual.

El inicio de la reducción de la presión intraocular posterior a la administración de **PLOSTIM* solución oftálmica** puede detectarse normalmente a la media hora después de una dosis única. El efecto máximo ocurre generalmente en una o dos horas y el descenso en forma significativa de la presión intraocular se puede mantener por periodos de hasta 24 horas con una sola aplicación. Las observaciones repetidas en un período de un año indican que el efecto en la disminución de la presión intraocular de **PLOSTIM*** solución oftálmica es bien mantenido.

El mecanismo preciso de la acción hipotensora ocular de **PLOSTIM*** solución oftálmica aún no ha sido claramente establecido. Estudios tonográficos y fluorofotométricos en humanos sugieren que la acción predominante puede estar relacionada con la reducción de formación del humor acuoso. Si embargo, en algunos estudios se ha observado también, un ligero incremento en la facilidad de drenaje.

Farmacocinética: en un estudio de medición de concentración de droga en plasma sobre 6 sujetos, la exposición sistémica al Timolol fue determinada dos veces en el día luego de la

ESV

9365

9

administración de **PLOSTIM*** 0,50% solución oftálmica. El principal pico de concentración plasmática medido a la mañana fue de 0,46 ng/mL y de 0,35 ng/mL el medido a la tarde.

Estudios Clínicos: En estudios controlados multicéntricos en pacientes con presiones intraoculares no tratadas igual o mayores a 22 mmHg, **PLOSTIM*** solución oftálmica 0,25 % o 0,50% administrados dos veces al día, produjo una disminución en la presión intraocular mayor que la solución de pilocarpina de 1%, 2%, 3% o 4% administrada cuatro veces al día o que la solución de clorhidrato de epinefrina al 0,5%, 1% o 2% administrada dos veces al día. En esos estudios, el Timolol fue generalmente bien tolerado y produjo pocos y menos severos efectos colaterales que la pilocarpina y epinefrina. Una ligera reducción de la frecuencia cardíaca en reposo en algunos pacientes recibiendo Timolol (reducción promedio 2,9 latidos/minuto, desviación estándar 10,2), fue observada.

INDICACIONES:

PLOSTIM* solución oftálmica está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.

CONTRAINDICACIONES:

PLOSTIM* solución oftálmica está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la/s sustancia/s activa/s o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad pulmonar reactiva, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

General

Como ocurre con otros fármacos de aplicación tópica ocular, el timolol es absorbido en forma sistémica. Debido al componente bloqueador beta-adrenérgico en timolol oftálmico, los mismos tipos de problemas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas observadas con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos pueden ocurrir.

Trastornos cardíacos:

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y la hipotensión, la terapia con beta bloqueantes se debe evaluar de manera crítica y la terapia con otras sustancias activas debe ser considerada. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados para detectar indicios de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con perturbaciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios:

Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma, se han reportado después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia/Diabetes Mellitus:

Los agentes bloqueantes beta deben ser administrados con cautela en pacientes que presentan hipoglucemia espontánea o en aquellos pacientes con diabetes lábil, una vez que los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

ESV

Hipertiroidismo:

Los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

Se ha reportado que los agentes bloqueantes beta adrenérgicos agravan los síntomas de debilidad muscular consistente con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes beta bloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del beta bloqueo sistémico pueden potenciarse cuando el Timolol se administra a los pacientes que ya están recibiendo un agente beta bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos (vea Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones anafilácticas:

Mientras se encuentren tomando beta bloqueantes los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responde a la dosis habitual de adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de las coroides:

Se ha reportado desprendimiento de las coroides con la administración de la terapia de supresión acuosa (por ejemplo Timolol, Acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

Los preparados oftálmicos betabloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de beta agonistas como por ejemplo la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando los pacientes están recibiendo Timolol.

Lentes de Contacto:

El Cloruro de Benzalconio puede causar irritación y es sabido que decolora las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo frecuencia cardíaca disminuida, depresión) se ha informado durante el tratamiento con inhibidores CYP2D6 combinados (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y Timolol
- Existe la probabilidad de efectos aditivos que resulten en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra solución betabloqueante oftálmica concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina) se ha reportado ocasionalmente.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**- FERTILIDAD:**

No existen datos sobre los efectos de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** sobre la fertilidad humana.

- EMBARAZO:

ALCON... S.A.

VERÓNICA B. CIVIL
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9365



No hay datos adecuados respecto al uso de Timolol en mujeres embarazadas. Los estudios epidemiológicos no han revelado efecto de malformaciones, pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además los indicios y síntomas del betabloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) se han observado en el recién nacido cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el momento del parto.

No se debe utilizar Timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. En el caso de que **PLOSTIM**[®] solución oftálmica se administrara hasta el momento del parto, el recién nacido debe ser monitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

- LACTANCIA:

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna y podrían causar efectos adversos graves en el bebé lactante.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA:

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad para conducir u operar maquinaria. En el caso de que se produzca visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelva a ser normal antes de conducir u operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante ensayos clínicos con **PLOSTIM**[®] solución oftálmica y son clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Trastornos psiquiátricos	<i>Raro:</i> depresión
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco común:</i> Dolor de cabeza <i>Raro:</i> isquemia cerebral, mareos, migraña
Trastornos oculares	<i>Común:</i> visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco común:</i> erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, iritis, conjuntivitis, blefaritis, reducción de la agudeza visual, fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, prurito ocular, formación de costras en el margen del párpado, inflamación de la cámara anterior, edema de párpado, hiperemia conjuntival <i>Raro:</i> uveítis, diplopía, astenopia, eczema de párpados, eritema del párpado, prurito de párpados, edema de conjuntiva, pigmentación de la córnea
Trastornos cardíacos	<i>Poco común:</i> bradicardia <i>Raro:</i> infarto de miocardio

ESV

9365

94

Trastornos vasculares	<i>Poco común:</i> hipotensión <i>Raro:</i> presión arterial aumentada, edema periférico, enfriamiento periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco común:</i> asma, bronquitis, disnea <i>Raro:</i> enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, tos, sibilancias, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	<i>Poco común:</i> disgeusia <i>Raro:</i> dispepsia, malestar abdominal, sequedad de la boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raro:</i> hinchazón en la rostro, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<i>Poco común:</i> fatiga <i>Raro:</i> astenia, molestias en el pecho

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post comercialización incluyen lo que se detalla. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por Órgano y Sistema, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Trastornos del Sistema Inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, amnesia, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebro vascular, síncope, parestesia
Trastornos oculares	Desprendimiento de las coroides (después de la cirugía de filtración), ptosis palpebral
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular (completo, grado inferior o empeoramiento), insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento), arritmia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas
Trastornos de piel o del tejido subcutáneo	Urticaria, psoriasis, rash, alopecia

ESV

9365

96

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artropatía	
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Disfunción sexual	

SOBREDOSIS:

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis de betabloqueo pueden incluir desde bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, CABA, T.E.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Cuando se aplica oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios sistémicos y en un aumento de la actividad local.

Una gota de **PLOSTIM** solución oftálmica en el/los ojo/s afectado/s dos veces al día.

Dado que en algunos pacientes la respuesta al descenso de la presión puede requerir unas pocas semanas para estabilizarse; la evaluación debe incluir la determinación de la presión intraocular después de aproximadamente 4 semanas de tratamiento con **PLOSTIM** solución oftálmica.

Si la presión intraocular es mantenida en niveles satisfactorios, el plan de dosis puede ser cambiado a una gota una vez al día en el/los ojo/s afectado/s. Dado que existen variaciones diurnas en la presión intraocular, la respuesta satisfactoria a una dosis de una vez por día, es mejor determinada por medición de la presión intraocular a diferentes horas durante el día.

Dosis mayores que una gota de **PLOSTIM** 0,50% solución oftálmica dos veces al día, generalmente no han mostrado una mayor reducción en la presión intraocular. Si la presión intraocular del paciente no está aún en niveles satisfactorios con este régimen de tratamiento, se puede instituir una terapia concomitante con otro/s agente/s que disminuyen la presión intraocular.

El uso concomitante de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos no es recomendado (ver PRECAUCIONES, Interacciones de la droga, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos)

PRESENTACIÓN: **PLOSTIM** 0,25% y 0,50% Solución Oftálmica es una solución límpida, incolora a ligeramente amarilla. Se presenta en frascos goteros tipo DROP-TAINER 5 mL con extremo de goteo controlado.

Información para los pacientes:

Los pacientes deben evitar que la punta del gotero toque el ojo o estructuras que lo rodean.

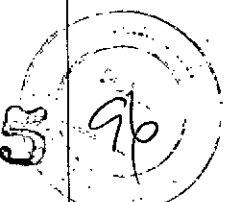
Los pacientes deben saber que si manipulan inapropiadamente el envase o la punta del gotero toca el ojo o las estructuras que lo rodean, el producto puede llegar a contaminarse con bacterias comunes que pueden causar infecciones oculares. Un serio daño en el ojo y una subsecuente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

ALCONIM FARMACOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APROBADA

ESV

9365



Los pacientes deberían también ser advertidos que si tienen una cirugía ocular o desarrollan una condición ocular intercurrente (ej.: trauma o infección), deben inmediatamente buscar el consejo de un oftalmólogo sobre la continuidad del uso del presente envase multidosis.

Conservación: conservar entre 15 y 30 °C. Proteger del congelamiento. Proteger de la Luz. Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Importado y distribuido por:

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica B. Cini

Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 37.420

VENTA BAJO RECETA

Fabricado por:

NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. Av. N. S. da Assunção, 736

São Paulo - SP – Brasil

Industria Brasileira

Fecha de última revisión:

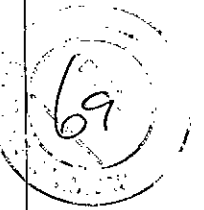
TDOC-0012432_version 4.0, Effective Date 28.feb.13

ESV

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

9365



PROYECTO DE PROSPECTO

PLOSTIM[®] 0,25% Y PLOSTIM[®] 0,50% **Timolol 0,25% Y 0,50%** **Solución Oftálmica Estéril**

COMPOSICION: El Maleato de Timolol es un agente bloqueante no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos. Su nombre químico es (-)-1(terbutilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxy]-2-propanol maleato (1:1) (sal). El Maleato de Timolol posee un átomo de carbono asimétrico en su estructura y es provisto como el isómero levo. La rotación óptica nominal del Maleato de Timolol es $[\alpha]_{25^\circ}$ en ClH 0,1N (C=5%) = -12,2°
405 nm

Su fórmula molecular es $C_{13}H_{24}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$

El Maleato de Timolol tiene un peso molecular de 432,50. Es un polvo blanco, inodoro y cristalino, soluble en agua, metanol y alcohol.

La solución de Maleato de Timolol es estable a temperatura ambiente

PLOSTIM[®] solución oftálmica es presentado como una solución acuosa, estéril, buffereada de Maleato de Timolol en dos concentraciones.

Cada mL de **PLOSTIM[®] 0,25%** solución oftálmica contiene: Timolol 2,5 mg (3,4 mg de Maleato de Timolol).

Cada mL de **PLOSTIM[®] 0,50%** solución oftálmica contiene: Timolol 5 mg (6,8 mg de Maleato de Timolol). **Excipientes:** bifosfato de sodio monohidratado, fosfato de sodio dibásico anhidro, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH, cloruro de Benzalconio al 0,01% y agua purificada c.s.p. 1 mL.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción:

El Timolol es un beta bloqueante no cardioselectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca y sin efecto estabilizador significativo en la membrana.

El Timolol reduce la presión intraocular normal y aumentada, y esta reducción no se acompaña por cambios en el tamaño de la pupila o por cualquier alteración de la agudeza visual.

El inicio de la reducción de la presión intraocular posterior a la administración de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** puede detectarse normalmente a la media hora después de una dosis única. El efecto máximo ocurre generalmente en una o dos horas y el descenso en forma significativa de la presión intraocular se puede mantener por periodos de hasta 24 horas con una sola aplicación. Las observaciones repetidas en un periodo de un año indican que el efecto en la disminución de la presión intraocular de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** es bien mantenido.

El mecanismo preciso de la acción hipotensora ocular de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** aún no ha sido claramente establecido. Estudios tonográficos y fluorofotométricos en humanos sugieren que la acción predominante puede estar relacionada con la reducción de formación del humor acuoso. Si embargo, en algunos estudios se ha observado también, un ligero incremento en la facilidad de drenaje.

Farmacocinética: en un estudio de medición de concentración de droga en plasma sobre 6 sujetos, la exposición sistémica al Timolol fue determinada dos veces en el día luego de la administración de **PLOSTIM[®] 0,50%** solución oftálmica. El principal pico de concentración plasmática medido a la mañana fue de 0,46 ng/mL y de 0,35 ng/mL el medido a la tarde.

ESV

9365



Estudios Clínicos: En estudios controlados multicéntricos en pacientes con presiones intraoculares no tratadas igual o mayores a 22 mmHg, PLOSTIM[®] solución oftálmica 0,25% o 0,50% administrados dos veces al día, produjo una disminución en la presión intraocular mayor que la solución de pilocarpina de 1%, 2%, 3% o 4% administrada cuatro veces al día o que la solución de clorhidrato de epinefrina al 0,5%, 1% o 2% administrada dos veces al día.

En esos estudios, el Timolol fue generalmente bien tolerado y produjo pocos y menos severos efectos colaterales que la pilocarpina y epinefrina. Una ligera reducción de la frecuencia cardíaca en reposo en algunos pacientes recibiendo Timolol (reducción promedio 2,9 latidos/minuto, desviación estándar 10,2), fue observada.

INDICACIONES:

PLOSTIM[®] solución oftálmica está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.

CONTRAINDICACIONES:

PLOSTIM[®] solución oftálmica está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la/s sustancia/s activa/s o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad pulmonar reactiva, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

General

Como ocurre con otros fármacos de aplicación tópica ocular, el timolol es absorbido en forma sistémica. Debido al componente bloqueador beta-adrenérgico en timolol oftálmico, los mismos tipos de problemas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas observadas con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos pueden ocurrir.

Trastornos cardíacos:

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y la hipotensión, la terapia con beta bloqueantes se debe evaluar de manera crítica y la terapia con otras sustancias activas debe ser considerada. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados para detectar indicios de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con perturbaciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios:

Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma, se han reportado después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia/Diabetes Mellitus:

Los agentes bloqueantes beta deben ser administrados con cautela en pacientes que presentan hipoglucemia espontánea o en aquellos pacientes con diabetes lábil, una vez que los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

Los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Debilidad muscular:

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERONICA B. QUINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

ESV



Se ha reportado que los agentes bloqueantes beta adrenérgicos agravan los síntomas de debilidad muscular consistente con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes beta bloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del beta bloqueo sistémico pueden potenciarse cuando el Timolol se administra a los pacientes que ya están recibiendo un agente beta bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos (vea Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Reacciones anafilácticas:

Mientras se encuentren tomando beta bloqueantes los pacientes con antecedentes de atopía o antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responde a la dosis habitual de adrenalina utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de las coroides:

Se ha reportado desprendimiento de las coroides con la administración de la terapia de supresión acuosa (por ejemplo Timolol, Acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

Los preparados oftálmicos betabloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de beta agonistas como por ejemplo la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando los pacientes están recibiendo Timolol.

Lentes de Contacto:

El Cloruro de Benzalconio puede causar irritación y es sabido que decolora las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo frecuencia cardíaca disminuida, depresión) se ha informado durante el tratamiento con inhibidores CYP2D6 combinados (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y Timolol
- Existe la probabilidad de efectos aditivos que resulten en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra solución betabloqueante oftálmica concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina) se ha reportado ocasionalmente.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

- FERTILIDAD:

No existen datos sobre los efectos de **PLOSTIM[®] solución oftálmica** sobre la fertilidad humana.

- EMBARAZO:

No hay datos adecuados respecto al uso de Timolol en mujeres embarazadas. Los estudios epidemiológicos no han revelado efecto de malformaciones, pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además los indicios y síntomas del betabloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) se han observado en el recién nacido cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el momento del parto.

ESV

9365



No se debe utilizar Timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. En el caso de que PLOSTIM[®] solución oftálmica se administrara hasta el momento del parto, el recién nacido debe ser monitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

- LACTANCIA:

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna y podrían causar efectos adversos graves en el bebé lactante.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA:

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad para conducir u operar maquinaria. En el caso de que se produzca visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelva a ser normal antes de conducir u operar maquinaria.

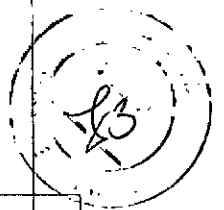
REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante ensayos clínicos con PLOSTIM[®] solución oftálmica y son clasificadas de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Trastornos psiquiátricos	<i>Raro:</i> depresión
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco común:</i> Dolor de cabeza <i>Raro:</i> isquemia cerebral, mareos, migraña
Trastornos oculares	<i>Común:</i> visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco común:</i> erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, iritis, conjuntivitis, blefaritis, reducción de la agudeza visual, fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, prurito ocular, formación de costras en el margen del párpado, inflamación de la cámara anterior, edema de párpado, hiperemia conjuntival <i>Raro:</i> uveítis, diplopía, astenopia, eczema de párpados, eritema del párpado, prurito de párpados, edema de conjuntiva, pigmentación de la córnea
Trastornos cardíacos	<i>Poco común:</i> bradicardia <i>Raro:</i> infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<i>Poco común:</i> hipotensión <i>Raro:</i> presión arterial aumentada, edema periférico, enfriamiento periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco común:</i> asma, bronquitis, disnea <i>Raro:</i> enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, tos, sibilancias, congestión nasal

ESV

9365



Trastornos gastrointestinales	<i>Poco común:</i> disgeusia <i>Raro:</i> dispepsia, malestar abdominal, sequedad de la boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raro:</i> hinchazón en la rostro, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<i>Poco común:</i> fatiga <i>Raro:</i> astenia, molestias en el pecho

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post comercialización incluyen lo que se detalla. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles. Dentro de cada clasificación por Órgano y Sistema, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

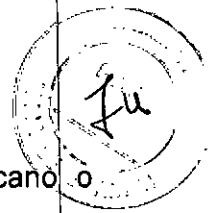
Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos Preferidos MedDRA (v.15.1)
Trastornos del Sistema Inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, amnesia, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebro vascular, síncope, parestesia
Trastornos oculares	Desprendimiento de las coroides (después de la cirugía de filtración), ptosis palpebral
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular (completo, grado inferior o empeoramiento), insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento), arritmia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas
Trastornos de piel o del tejido subcutáneo	Urticaria, psoriasis, rash, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artropatía
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Disfunción sexual

SOBREDOSIS:

En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis de betabloqueo pueden incluir desde bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

ESV

9365



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, CABA, T.E.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

Cuando se aplica oclusión nasolagrima o cerrando los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios sistémicos y en un aumento de la actividad local.

Una gota de **PLOSTIM** solución oftálmica en el/los ojo/s afectado/s dos veces al día.

Dado que en algunos pacientes la respuesta al descenso de la presión puede requerir unas pocas semanas para estabilizarse; la evaluación debe incluir la determinación de la presión intraocular después de aproximadamente 4 semanas de tratamiento con **PLOSTIM** solución oftálmica.

Si la presión intraocular es mantenida en niveles satisfactorios, el plan de dosis puede ser cambiado a una gota una vez al día en el/los ojo/s afectado/s. Dado que existen variaciones diurnas en la presión intraocular, la respuesta satisfactoria a una dosis de una vez por día, es mejor determinada por medición de la presión intraocular a diferentes horas durante el día.

Dosis mayores que una gota de **PLOSTIM** 0,50% solución oftálmica dos veces al día, generalmente no han mostrado una mayor reducción en la presión intraocular. Si la presión intraocular del paciente no está aún en niveles satisfactorios con este régimen de tratamiento, se puede instituir una terapia concomitante con otro/s agente/s que disminuyen la presión intraocular.

El uso concomitante de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos no es recomendado (ver PRECAUCIONES, Interacciones de la droga, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos)

PRESENTACIÓN: **PLOSTIM** 0,25% y 0,50% Solución Oftálmica es una solución límpida, incolora a ligeramente amarilla. Se presenta en frascos goteros tipo DROP-TAINER 5 mL con extremo de goteo controlado.

Información para los pacientes:

Los pacientes deben evitar que la punta del gotero toque el ojo o estructuras que lo rodean.

Los pacientes deben saber que si manipulan inapropiadamente el envase o la punta del gotero toca el ojo o las estructuras que lo rodean, el producto puede llegar a contaminarse con bacterias comunes que pueden causar infecciones oculares. Un serio daño en el ojo y una subsecuente pérdida de la visión puede resultar del uso de soluciones contaminadas.

Los pacientes deberían también ser advertidos que si tienen una cirugía ocular o desarrollan una condición ocular intercurrente (ej.: trauma o infección), deben inmediatamente buscar el consejo de un oftalmólogo sobre la continuidad del uso del presente envase multidosis.

Conservación: conservar entre 15 y 30 °C. Proteger del congelamiento. Proteger de la Luz.

Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños.

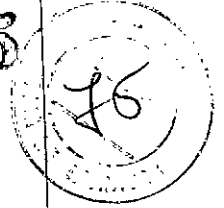
Importado y distribuido por:
ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINTI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

ESV

9365



Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica B. Cini
Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 37.420

VENTA BAJO RECETA

Fabricado por:
ALCON-COUVREUR - B-2870 Puurs, Bélgica - Industria Belga

Fecha de última revisión:

TDOC-0012432_version 4.0, Effective Date 28.feb.13

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'V. Cini', written over the printed name and title.

ESV