



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **4981**

BUENOS AIRES, **23 AGO 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004708-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma RAYMOS S.A.C.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BRIT / BRIMONIDINA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TARTRATO DE BRIMONIDINA 2 mg/1 ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/1 ml; aprobada por Certificado Nº 55.926.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

MCA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4981

Que a fojas 97 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BRIT / BRIMONIDINA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA ESTERIL, TARTRATO DE BRIMONIDINA 2 mg/1 ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/1 ml; aprobada por Certificado N° 55.926 y Disposición N° 7629/10, propiedad de la firma RAYMOS S.A.C.I., cuyos textos constan de fojas 41 a 88.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7629/10 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 56, de las aprobadas en el artículo 1º, los que Integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte Integrante de la presente

MCA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4981

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.926 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

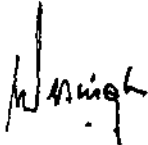
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004708-12-9

DISPOSICION N°

js

4981

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

MCA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4981**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.926 y de acuerdo a lo solicitado por la firma RAYMOS S.A.C.I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BRIT / BRIMONIDINA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TARTRATO DE BRIMONIDINA 2 mg/1 ml - TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg/1 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7629/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017641-09-7.-

J.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA    | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos.      | Anexo de Disposición N° 7629/10.- | Prospectos de fs. 41 a 88, corresponde desglosar de fs. 41 a 56.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma RAYMOS S.A.C.I., Titular del Certificado de Autorización N° 55.926 en

MCA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

la Ciudad de Buenos Aires, a los días **23 AGO 2012**, del mes  
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-004708-12-9

DISPOSICIÓN Nº

js

**4981**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



MCA



# Laboratorios Raymos



RAYMOS S.A.C.I.  
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2652  
e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625  
Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4987

Proyecto de prospecto

## BRIT

## BRIMONIDINA TARTRATO 0,2 % - TIMOLOL 0,5 %

Solución oftálmica estéril

Venta bajo receta

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN:

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene: Tartrato de Brimonidina 200 mg; Timolol (como maleato) 500 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio 320 mg; Cloruro de benzalconio 5 mg; Edetato disódico dihidrato 10 mg; Fosfato monosódico dihidrato 210 mg; Fosfato disódico anhidro 758 mg; agua purificada c.s.p. 100 ml.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

Clasificación ATC: S01ED51.

### INDICACIONES:

Tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular y/o glaucoma de ángulo abierto cuando esté indicado un tratamiento local con una combinación de un agonista de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes con intolerancia o respuesta insuficiente a otros medicamentos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

#### Mecanismo de acción:

  
RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO

  
RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoderado

MCA



# Laboratorios Raymos

**RAYMOS S.A.C.I.**

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4981

BRIT es una solución de uso oftálmico que reduce la presión intraocular (PIO) disminuyendo la producción de humor acuoso y por el aumento del flujo de salida uveoescleral, presentando por lo tanto propiedades antiglaucomatosas. Está constituido por la asociación de un agonista alfa-2-adrenoceptor selectivo, la Brimonidina y un agente bloqueador no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos, el Timolol. Dichas sustancias se utilizan individualmente para controlar la presión intraocular en humanos.

La presión intraocular (PIO) elevada representa el principal factor de riesgo en la pérdida del campo visual en el glaucoma. Cuanto mayor es el nivel de presión intraocular, mayor es la posibilidad de daños del nervio óptico y la pérdida del campo visual. BRIT (Tartrato de Brimonidina 0,2 % y Timolol 0,5 %) es una asociación de dos sustancias con propiedades reductoras de la presión intraocular (PIO) a través de mecanismos diferentes. Tanto la Brimonidina como el Timolol presentan un rápido inicio de acción, con efecto hipotensor ocular pico observado dos horas después de la administración para la Brimonidina y una a dos horas para el Timolol. La reducción significativa de la presión ocular puede mantenerse por períodos de hasta 12 horas para la Brimonidina y de 24 horas para el Timolol.

La Brimonidina es un potente agonista del receptor alfa-2-adrenérgico, que en estudios funcionales y de unión con receptores radioactivos es de aproximadamente 1000 veces más selectiva para el adrenoceptor alfa-2 que para el adrenoceptor alfa-1. Esta selectividad produce la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en microvasos relacionados con trasplantes retinianos humanos. Estudios fluorofotométricos realizados en animales y en humanos sugieren que el Tartrato de Brimonidina presenta un doble mecanismos de acción: reduce la presión intraocular mediante la reducción de la producción de humor acuoso y aumenta el flujo de salida uveoescleral no dependiente de la presión.

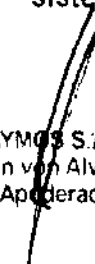
El Timolol es un agente bloqueador de los receptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub> adrenérgicos (no selectivo) que carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no posee efecto estabilizante de la membrana significativo. El timolol disminuye la presión intraocular al reducir la producción de humor acuoso.

**Farmacocinética:**

Luego de la administración ocular de la solución de brimonidina tartrato al 0.2%, los picos de las concentraciones plasmáticas se producen dentro de la primera a la cuarta hora y luego declinan con una vida media sistémica de aproximadamente 3 horas.

MCA

  
**RAYMOS S.A.C.I.**  
**CARLOS A. GONZALEZ**  
**FARMACEUTICO**

  
**RAYMOS S.A.C.I.**  
**Christian von Alvensleben**  
**Apoderado**



# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.  
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552  
e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625  
Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

987

Tras la administración tópica en humanos, la Brimonidina presenta una unión de aproximadamente el 29 % a las proteínas plasmáticas. La Brimonidina no es metabolizada extensamente en el ojo humano, pero es extensamente metabolizada sistémicamente en humanos principalmente en el hígado, más probablemente por el citocromo P450 y aldehído oxidasa.

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

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

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

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

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La posología recomendada es de una gota de BRIT en el/los ojo/s afectado/s dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas. Cuando se reemplace/n otro/s antiglaucomatoso/s de uso tópico oftálmico por BRIT, discontinuarlo/s luego de la correspondiente administración de ese día y comenzar con BRIT al día siguiente. Si están siendo utilizados otros productos oftálmicos tópicos, BRIT y

MCA

RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoberado





# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

49877

los otros productos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 10 minutos.

### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de sus componentes.

Contraindicaciones relacionadas con los bloqueantes beta-adrenérgicos: como sucede con numerosos fármacos de aplicación tópica oftálmica, el Timolol es absorbido sistémicamente. Con la aplicación tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de los bloqueantes beta-adrenérgicos.

- Asma bronquial o antecedentes de asma bronquial.
- Enfermedades obstructivas pulmonares crónicas severas.
- Insuficiencia cardíaca manifiesta.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo aurículo-ventricular de 2<sup>do</sup> ó 3<sup>er</sup> grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Bradicardia sinusal (<45 a 50 contracciones por minuto) o cualquier disfunción del nodo sinusal.
- Enfermedad de Raynaud y otros trastornos circulatorios periféricos.
- Feocromocitoma manifiesto.
- Hipotensión.
- Interacción medicamentosa con floctafenina o sultoprida.

Contraindicaciones relacionadas con los agonistas de receptores alfa<sub>2</sub> adrenérgicos: pacientes que reciben terapia con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO).

### ADVERTENCIAS:

Para uso tópico oftálmico solamente. El conservante de BRIT Cloruro de benzalconio- puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas; estos pacientes deben espera como mínimo 15 minutos luego de cada instilación para después colocarse las lentes. Puede existir una intolerancia al uso de lentes de contacto debido a una disminución de la secreción lagrimal relacionada de una forma general a los bloqueantes beta-adrenérgicos.

Para evitar la contaminación del contenido del envase, debe evitarse el contacto del pico del envase con cualquier otra superficie y taparlo inmediatamente después del uso.

Usar el producto sólo si el envase se encuentra intacto.

  
**RAYMOS S.A.C.I.**  
**CARLOS A. GONZALEZ**  
**FARMACÉUTICO**

  
**RAYMOS S.A.C.I.**  
**Christian von Alvensleben**  
**Aprobado**

MCA

# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina



No poner el contacto el pico del envase con el ojo o estructuras anatómicas adyacentes.

No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Timolol: Se han reportado casos de desprendimiento de coroides a causa de hipotonía ocular luego del tratamiento quirúrgico de glaucoma con la administración de agentes antiglucomatosos que actúan disminuyendo la secreción de humor acuoso (Timolol, Acetazolamida).

Como sucede con numerosos fármacos de aplicación tópica oftálmica, el Timolol es absorbido sistémicamente. Con la aplicación tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de los bloqueantes beta-adrenérgicos.

Insuficiencia cardíaca: la estimulación simpática puede ser esencial para el mantenimiento de la circulación en individuos con disminución de la contractilidad miocárdica; en estos pacientes la inhibición de los receptores beta-adrenérgicos por parte de los agentes beta-bloqueantes puede precipitar una insuficiencia cardíaca más severa.

En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca la depresión prolongada del miocardio con agentes beta-bloqueantes, en ciertos casos, puede conducir a una insuficiencia cardíaca. Debe suspenderse la aplicación de BRIT ante el primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca.

Enfermedades pulmonares obstructivas: los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (p.ej. bronquitis crónica, enfisema) de severidad leve a moderada, enfermedades broncoespasmódicas o con antecedentes de enfermedades broncoespasmódicas que no sean asma bronquial –en la que BRIT está expresamente contraindicado– no deben recibir agentes beta-bloqueantes.

Diabetes mellitus: los bloqueantes beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes con hipoglucemia con hipoglucemia espontánea o pacientes diabéticos (particularmente aquellos con diabetes lábil) que estén bajo tratamiento con insulina o agentes hipoglucemiantes. Los agentes beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Tirotoxicosis: los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertas manifestaciones clínicas (p.ej. taquicardia) del hipertiroidismo. En los pacientes en quienes se sospeche tirotoxicidad el tratamiento deberá ser muy cuidadoso,

MCA

  
RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoderado

# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4981

ya que en ellos la suspensión abrupta de los bloqueantes beta-adrenérgicos puede precipitar una "tormenta tiroidea".

Feocromocitoma: el uso de betabloqueantes en pacientes con feocromocitoma tratado, requiere una supervisión estrecha de la presión arterial.

Insuficiencia renal y/o hepática: habitualmente se requiere una adaptación posológica en casos de riesgo cuando se administran betabloqueantes por vía sistémica.

Psoriasis: debido a que se han reportado casos de agravamiento de esta enfermedad la indicación de betabloqueantes debe ser evaluada en este tipo de pacientes.

Reacciones alérgicas: en aquellos pacientes susceptibles para desarrollar una reacción anafiláctica severa o en el curso de tratamientos desensibilizantes el uso de betabloqueantes pueden agravar la reacción y generar resistencia al tratamiento con adrenalina.

Anestesia general: los betabloqueantes producen una atenuación de las reacciones reflejas simpáticas, esto puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. El tratamiento con betabloqueantes disminuye el riesgo de arritmias, isquemia de miocardio y procesos hipertensivos perioperatorios. Es conveniente comunicar al anestesista que el paciente está en tratamiento con betabloqueantes.

Suspensión del tratamiento: no deben interrumpirse abruptamente el tratamiento con betabloqueantes; la suspensión brusca puede producir arritmias graves, infarto de miocardio o muerte súbita.

Bradicardia: si la frecuencia cardíaca es menor de 50 a 55 latidos por minuto en reposo y además el paciente presenta síntomas asociados a la bradicardia, la posología debe ser disminuida.

Bloqueo auriculoventricular de primer grado: debido al efecto dromotrópico negativo de los betabloqueantes, deben ser administrados con precaución en estos pacientes.

## **PRECAUCIONES:**

### Generales:

A los pacientes con prescripción de una medicación para disminuir la PIO se les debe controlar la presión intraocular en forma frecuente.

Mca  


RAYMOS S.A.C.I.

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoócrado



# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1429ET Buenos Aires. República Argentina

4987

BRIT debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante.

Hubo referencias de queratitis bacteriana asociada con el uso de recipientes de dosis múltiples de productos oftálmicos de uso tópico. Dichos recipientes fueron contaminados en forma accidental por los pacientes que, en la mayoría de los casos, presentan una enfermedad corneana concomitante o ruptura de la superficie epitelial ocular.

Debido a la presencia de Brimonidina en la fórmula, BRIT debe utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros agonistas alfa-adrenoreceptores. Anafilaxia: durante el tratamiento con beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a varios alérgenos pueden mostrarse más reactivos a la exposición repetida accidental, con finalidad de diagnóstico o terapéutica a dichos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizada para tratar reacciones anafilácticas, dado que el Timolol puede atenuar los efectos beta-agonistas de la epinefrina. En dichos casos, deben considerarse alternativas a la epinefrina.

BRIT contiene cloruro de benzalconio como conservante, que puede depositarse en las lentes hidrofílicas. Por lo tanto no debe administrarse mientras se usan lentes de contacto, que deben retirarse antes de la aplicación del colirio y volver a colocarse como mínimo 15 minutos después de la aplicación.

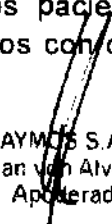
Se informaron casos de desprendimiento coroidal tras cirugías filtrantes con la administración de un tratamiento supresor de la producción de humor acuoso (por ejemplo, Timolol, Acetozolamida). El tratamiento de ojos con desprendimiento coroidal crónico o recurrente debe incluir la interrupción de todas las formas de tratamiento supresor de la producción de humor acuoso y el tratamiento intensivo de la inflamación endógena.

La necesidad o conveniencia de suspender el uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor es controvertida. En caso de ser necesario durante la cirugía, los efectos de los agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden revertirse mediante la administración de dosis suficientes de agonistas adrenérgicos.

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ocultar ciertos signos clínicos (por ejemplo, taquicardia) de hipertiroidismo. Los pacientes que se sospecha pueden desarrollar tirotoxicosis deben ser tratados con cuidado para

MCA

  
RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ  
FARMACÉUTICO

  
RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoderado

10043

# Laboratorios Raymos



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires, República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires, República Argentina

evitar una suspensión repentina de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos que pueden precipitar una crisis tiroidea.

Debilidad muscular: se informó que el bloqueo beta-adrenérgico potencia la debilidad muscular relacionada con determinados síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Se informó que el Timolol raramente aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

Insuficiencia cerebrovascular: debido a los posibles efectos de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos en la presión arterial y el pulso, estos agentes debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si ocurren signos o síntomas que sugieren el desarrollo de una reducción en el flujo cerebral tras el inicio del tratamiento con BRIT, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Higado y riñones: BRIT no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal; debe tenerse cuidado al tratar a dichos pacientes.


Manejo de vehículos y maquinarias: el uso de BRIT puede potencialmente producir fatiga y/o somnolencia en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que llevan a cabo actividades peligrosas, como manejar automóviles u operar máquinas, sobre la posibilidad de presentar una disminución del alerta mental durante el tratamiento.

### Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de la fertilidad:

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

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

MCA

  
RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoderado

30047

# Laboratorios Raymos



**RAYMOS S.A.C.I.**  
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552  
e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625  
Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4987

aproximadamente 8.300 veces la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

En un estudio de supervivencia en ratones de laboratorio hubo aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en ratones de laboratorio hembra que recibieron 500 mg/kg/día (aproximadamente 42.000 veces mayor que la exposición sistémica tras la administración de la combinación Brimonidina/Timolol en la dosis oftálmica recomendada para humanos). En un estudio posterior en ratones de laboratorio hembra en el que el examen post-mortem estuvo limitado al útero y pulmones, nuevamente se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares con la dosis de 500 mg/kg/día.

El aumento de la ocurrencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con aumentos en la prolactina sérica, que ocurrió en ratones de laboratorio hembra que recibieron Timolol por vía oral en una dosis de 500 mg/kg/día, pero no con las dosis de 5 ó 50 mg/kg/día. Se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinomas mamarios en roedores asociado con la administración de otros agentes terapéuticos que aumentan los niveles de prolactina, pero no se estableció la correlación entre los niveles de prolactina y los tumores mamarios en humanos. Además, en mujeres adultas que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de Maleato de Timolol (la dosis máxima recomendada en humanos), no hubo modificaciones clínicamente relevantes de la prolactina sérica.

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

El Maleato de Timolol no tuvo potencial mutagénico cuando se lo evaluó in vivo (ratones de laboratorio) en el test de evaluación micronuclear y citogenética (dosis de hasta 800 mg/kg/día) e in vitro en una evaluación de transformación de célula neoplásica (hasta 100 µg/ml). En los tests de Ames las concentraciones empleadas de Timolol más elevadas, de 5.000 ó 10.000 µg/placa se asociaron con aumentos estadísticamente significativos de reversores observados con las cepas de test TA 100 (en siete evaluaciones de replicación), pero no en las tres cepas restantes. En las evaluaciones con la cepa del test TA100 no se observó una relación dosis-respuesta consistente y la proporción de reversores de test en relación a los controles no llegó a 2. La proporción 2 generalmente se considera como el criterio para un test de Ames positivo.

RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZÁLEZ

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Aboderado

M...



# Laboratorios Raymos



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4 9 8 9 7

## Embarazo: Embarazo categoría C.

No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de BRIT en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos, BRIT debe utilizarse durante la gestación sólo si los posibles beneficios para la madre justifican los posibles riesgos para el feto.

## Lactancia:

No se ha establecido si la Brimonidina es excretada en la leche humana, a pesar de que se demostró que el Tartrato de Brimonidina se excreta en la leche en animales. El Timolol maleato ha sido detectado en la leche materna después de la administración oral y oftálmica de la sustancia.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, deberá considerarse la suspensión del amamantamiento o la interrupción del tratamiento tomando en cuenta la importancia del producto para la madre.

## Empleo en pediatría:

Actualmente no se recomienda el uso de BRIT en pacientes pediátricos. Se relataron varios eventos adversos graves en asociación con la administración de solución de Tartrato de Brimonidina 0,2 % en lactantes con edad entre 28 días y 3 meses.

## Empleo en geriatría:

En forma general no se observaron diferencias entre pacientes de edad y pacientes adultos de otras franjas de edad. La  $C_{m\acute{a}x}$  y vida media aparente de la Brimonidina fueron semejantes en individuos de edad (65 años de edad o más) y adultos más jóvenes, indicando que su absorción sistémica y eliminación no fueron afectadas significativamente por la edad.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Oculares: es necesario un control oftalmológico en el caso de la administración en forma concomitante de un colirio conteniendo adrenalina (riesgo de midriasis).

## Generales:

### Timolol:

RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Aboderado

0000019

## Laboratorios Raymos



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4981

**Bloqueantes beta-adrenérgicos:** los pacientes tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos orales y BRIT concomitantemente deben ser cuidadosamente controlados debido a los potenciales efectos aditivos del beta-bloqueo, a nivel de la presión tanto intraocular como sistémica. Por lo general no deben administrarse dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos oftálmicos simultáneamente.

**Antagonistas del calcio:** deberá obrarse con cuidado en la administración concomitante de bloqueantes beta-adrenérgicos, como el Timolol y antagonistas del calcio por vía oral o endovenosa por posibles trastornos de la conducción aurículo-ventricular, insuficiencia ventricular izquierda e hipotensión arterial. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, debe evitarse la administración concomitante de estos productos.

**Fármaco que reducen los niveles de catecolaminas:** se recomienda vigilar cuidadosamente la administración de beta-bloqueantes en pacientes que reciben fármacos que reducen los niveles de catecolaminas –como la reserpina– debido a los posibles efectos aditivos y a la presencia de hipotensión y/o bradicardia marcada, la que puede manifestarse por vértigo, síncope o hipotensión postural.

**Digitálicos y antagonistas del calcio:** el uso concomitante de bloqueantes beta-adrenérgicos y digitálicos y antagonistas del calcio puede causar efectos aditivos que prolongan el tiempo de conducción aurículo-ventricular.

**Quinidina:** ha sido reportado una potenciación del efecto betabloqueante durante el uso combinado de Timolol y Quinidina, posiblemente debido a que la quinidina inhibe el metabolismo de Timolol vía citocromo P450.

**Floctafenina:** en caso de shock o hipotensión asociado a la floctafenina, los betabloqueantes disminuyen la reacción cardiovascular compensatoria.

**Sultoprida:** adición del efecto bradicardizante.

**Amiodarona:** trastornos de la contractibilidad, del automatismo y de la conducción (supresión de los mecanismos simpáticos compensatorios).

**Anestésicos volátiles halogenados:** reducción de las reacciones cardiovasculares compensatorias por efecto betabloqueante

**Antiarrítmicos clase I:** trastornos de la contractibilidad, del automatismo y de la conducción (efecto aditivo).

**Baclofeno:** favorece el efecto hipotensor.

**Clonidina:** los agentes betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión por rebote que se da luego de suspender la clonidina. No se han reportado casos de hipertensión por rebote con Timolol oftalmológico.

**Insulina, hipoglucemiantes orales:** los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

**Lidocaína:** está descrito que algunos betabloqueantes disminuyen el metabolismo de la lidocaína aumentando sus concentraciones plasmáticas.

**Medios de contraste iodados:** en el caso de shock o hipotensión debido a producto iodados los betabloqueantes reducen las reacciones cardiovasculares compensatorias.

  
RAYMOS S.A.C.I.

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Administrador



# Laboratorios Raymos



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

000032  
4981

*AINES*: disminución del efecto hipotensor.

*Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos*: mayor riesgo de hipotensión ortostática.

*Corticoides*: disminución del efecto hipotensor.

*Mefloquina*: riesgo de bradicardia (adición del efecto bradicadizante).

## Brimonidina:

Si bien no se han realizado estudios de interacción específicos con BRIT debe tenerse en cuenta la posibilidad de un efecto aditivo o potenciado con depresores del CNS (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

En estudios clínicos, la Brimonidina no tuvo efectos significativos sobre el pulso o la presión sanguínea. No obstante, dado que los agonistas alfa, como clase, pueden reducir el pulso y la presión sanguínea, debe tenerse precaución en el uso concomitante de drogas tales como beta bloqueantes (oftálmicos o sistémicos), antihipertensivos y/o glicósidos cardiotónicos.

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado atenuar el efecto hipotensivo de la clonidina. Se desconoce si el uso concomitante de estos agentes con Brimonidina puede conducir a una interferencia en la de disminución de la PIO.

No se dispone de datos con relación al nivel de catecolaminas circulantes luego de la instilación de BRIT. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes que están recibiendo antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo y captación de las aminas circulantes.

## REACCIONES ADVERSAS:


Estudios clínicos demostraron que Brimonidina tartrato 0,2% y Timolol 0,5 % (como maleato de Timolol) solución oftálmica estéril, fue seguro y bien tolerado, con un aceptable perfil de seguridad. No se observaron reacciones adversas debidas a la combinación del producto específicamente.

Todas las reacciones adversas fueron reportadas previamente, con diferente incidencia, tras el uso de Brimonidina tartrato 0,2% o Timolol 0,5 % (como Timolol maleato)

En dos estudios clínicos realizados en 385 pacientes tratados durante un período de hasta 12 meses, las reacciones adversas manifestadas en aproximadamente el 15 %- 10 % de los individuos incluyeron, en orden descendente la frecuencia: hiperemia conjuntival y sensación de ardor.

Los eventos adversos manifestados en aproximadamente el 9 % - 4 % de los pacientes incluyeron, en orden descendente de incidencia: pinchazos, prurito ocular, conjuntivitis alérgica y foliculosis conjuntival.

MCA  
  
RAYMOS S.A.C.I.  
CARLOS A. GONZALEZ

  
RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Apoderado

# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4788-2625

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

49871

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en menos del 4 % de los pacientes, en orden descendiente de frecuencia: visión borrosa, epifora, sequedad ocular, queratitis punctata superficial, eritema de párpado, blefaritis, descarga ocular, edema de párpado, erosión de la córnea, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, edema conjuntival y conjuntivitis folicular.

Las reacciones adversas que fueron informadas durante el uso de alguno de los componentes y que podrían provocar efectos adversos durante BRIT son:

## Brimonidina tartrato:

Los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq$  % - < 8 % de los pacientes que recibieron Brimonidina tartrato 0.2 % solución oftálmica estéril incluyeron: vértigo, síntomas en las vías respiratorias superiores, síntomas gastrointestinales, gusto anormal, sequedad nasal, fotofobia, lagrimeo, edema conjuntival, decoloración de la conjuntiva, pupilas conjuntivales y visión anormal.

## Timolol maleato:

Las reacciones adversas informadas durante el uso de Timolol maleato fueron:

Cardiovasculares: agravamiento o precipitación de determinados desórdenes cardiovasculares, pulmonares y otros, presumiblemente relacionados con los beta-bloqueantes sistémicos: bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, palpitaciones, paro cardíaco, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, sensación de frío en manos y pies, insuficiencia cardíaca congestiva.

Endócrinas: enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos insulino-dependientes.

Respiratorias: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedades broncoespasmódicas preexistentes), insuficiencia respiratoria, disnea, tos.

Generales: dolor de pecho, fatiga.

Sistema nervioso/psiquiátrico: aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, insomnio, pesadillas, pérdida de la memoria.

Dermatológicas: alopecia, rash similar a psoriasis o exacerbación de la psoriasis.

Hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, rash localizado y generalizado.

Inmunológicas: lupus eritematoso sistémico.

Digestivas: náuseas, diarrea, dispepsia.

Sentidos especiales: disminución de la sensibilidad corneal, trastornos visuales incluyendo cambios refractivos (debidos a la interrupción de terapias mióticas en algunos casos), diplopía, ptosis, desprendimiento coroide post cirugía filtrante, tinnitus.

Urogenitales: disminución de la libido, enfermedad de Peyronie.

# Laboratorios Raymos



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552

e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625

Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4987

**Reacciones adversas de relación causal desconocida:** las siguientes reacciones adversas fueron informadas, pero su relación causal con la terapia con Timolol maleato no ha sido establecida: edema macular quístico afáquico, congestión nasal, anorexia, efecto sobre el sistema nervioso central (ej. Cambios en la conducta, incluyendo confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, somnolencia y otros disturbios psíquicos), hipertensión, fibrosis retroperitoneal y pseudopneumotórax.

**Pruebas clínicas de laboratorio:** cambios clínicamente importantes en los parámetros estándares de laboratorio fueron raramente asociados con la administración sistémica de Timolol maleato. Se registraron: leve incremento en el nivel de nitrógeno en urea, del potasio y ácido úrico en sangre y triglicéridos; y leve disminución de la hemoglobina, hematocritos y colesterol HDL; pero no fueron progresivos ni estuvieron asociados con manifestaciones clínicas.

**Timolol maleato (formulación sistémica):** las reacciones adversas informadas tras la administración de Timolol maleato por vía oral pueden ser consideradas como potenciales efectos adversos para su administración por vía oftálmica.

**Reporte de reacciones adversas graves en pacientes pediátricos:** han sido informadas reacciones adversas graves asociadas a la administración de Brimonidina tartrato 0.2 % solución oftálmica estéril en pacientes pediátricos (entre 28 días y 3 meses de vida). Estas reacciones incluyeron: bradicardia, hipotensión, hipotermia, hipotonía, apnea, disnea, hipoventilación, cianosis y aletargamiento, que derivaron en hospitalización. Tras la discontinuación en el uso de Brimonidina tartrato 0.2 %, los pacientes pediátricos se recuperaron sin secuelas.

## **SOBREDOSIFICACIÓN:**

### **Síntomas y tratamiento:**

No existe información disponible en cuanto a la sobredosis de BRIT Brimonidina tartrato 0,2 %/Timolol 0,5 % como maleato de Timolol) solución oftálmica estéril en humanos.

Han sido informadas sobredosificaciones con solución oftálmica de Timolol maleato con manifestaciones similares a aquellas vistas con agentes beta-bloqueantes sistémicos, tales como: vértigo, dolor de cabeza, disnea, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco.

El tratamiento ante una sobredosis oral incluye terapia de soporte y sintomática. Se deben mantener despejadas las vías respiratorias. Se deberá considerar la evacuación estomacal durante las primeras horas posteriores a la sobredosis.

RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben  
Administrador



# Laboratorios Raymos

RAYMOS S.A.C.I.  
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552  
e-mail: Laboratorios@raymos.com - Fax: 4788-2625  
Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4987

Un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal demostró que el Timolol maleato no es dializado fácilmente.

**Medidas terapéuticas ante la sobredosis con Timolol maleato:**

- *Lavado gástrico:* en caso de ser ingerido.
- *Bradycardia sintomática:* administrar sulfato de atropina por vía intravenosa en una dosis de 0,25 a 2 mg para inducir la obstrucción vagal. Si la bradicardia persiste se deberá administrar isoproterenol clorhidrato por vía intravenosa con precaución. En casos refractarios se deberá considerar el uso de marcapasos cardíaco transvenoso.
- *Hipotensión:* administrar una droga hipertensora simpaticomimética, como dopamina, dobutamina o levarterenol. En casos refractarios puede utilizarse glucagón clorhidrato.
- *Broncoespasmos:* utilizar isoproterenol clorhidrato. Puede considerarse el tratamiento adicional con aminofilina.
- *Deficiencia cardíaca aguda:* deberá practicarse la terapia convencional digital, diuréticos y oxígenos. En casos refractarios se recomienda la administración de aminofilina por vía intravenosa. Posteriormente, en caso de ser necesario, puede administrarse glucagón clorhidrato.
- *Obstrucción cardíaca (segundo o tercer grado):* utilizar isoproterenol clorhidrato o marcapasos cardíaco transvenoso.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

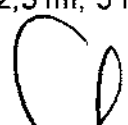
**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie. El manipuleo incorrecto del frasco gotero puede contaminarlo provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares, con la subsecuente disminución de la visión.

El frasco deje cerrarse inmediatamente después de cada instilación. Si la solución cambia de color o se enturbia, no la utilice. El frasco sin abrir puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el estuche.

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 2,5 ml; 5 ml; 10 ml y 15 ml.



RAYMOS S.A.C.I.  
Christian von Alvensleben



# Laboratorios Raymos



**RAYMOS S.A.C.I.**  
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS Buenos Aires. República Argentina. Tel. 4781-2552  
e-mail: [Laboratorios@raymos.com](mailto:Laboratorios@raymos.com) - Fax: 4788-2625  
Planta: Cuba 2760 C1428ET Buenos Aires. República Argentina

4987

**Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.**

**Conservar, bien cerrado, a temperatura ambiente menor a 25° C.**

**Se recomienda descartar luego de un mes de abierto el envase.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.926

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**  
Cuba 2760 –C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Director Técnico: Dr. Carlos A. González – Farmacéutico.

*Fecha de la última revisión: .../.../...*

  
**RAYMOS S.A.C.I.**  
**CARLOS A. GONZALEZ**  
**FARMACEUTICO**  
**DIRECTOR TECNICO**

  
**RAYMOS S.A.C.I**  
**Christian von Alvensleben**  
**Apoderado**

MCA