



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

DISPOSICIÓN N° 1035

BUENOS AIRES, 27 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010221-14-5 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 la Especialidad Medicinal denominada AZARGA / BRINZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION, BRINZOLAMIDA 10 mg/ml - TIMOLOL (en forma de maleato de timolol) 5 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.289.

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

1
MA



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

DISPOSICIÓN N° 1035

Que a fojas 96 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 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AZARGA / BRINZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION, BRINZOLAMIDA 10 mg/ml – TIMOLOL (en forma de maleato de timolol) 5 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.289 y Disposición N° 6190/09, propiedad de la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 53.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6190/09 los prospectos autorizados por las fojas 24 a 33, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

1
M
F



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

DISPOSICIÓN N° 1035

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° 55.289 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 confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010221-14-5

DISPOSICIÓN N° **1035**

Jfs PW



Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1035** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.289 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: AZARGA / BRINZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION, BRINZOLAMIDA 10 mg/ml – TIMOLOL (en forma de maleato de timolol) 5 mg/ml.
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6190/09.
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003470-09-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6190/09.	Prospectos de fs. 24 a 53, corresponde desglosar de fs. 24 a 33.

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 ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado

↑
VA
AC



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

de Autorización Nº 55.289 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
27 ENE 2015
días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010221-14-5

DISPOSICIÓN Nº **1035**

Jfs MA

Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

1035



PROYECTO DE PROSPECTO

AZARGA^{MR}

BRINZOLAMIDA 10 mg/mL
TIMOLOL 5 mg/mL

Gotas para los ojos, suspensión

Industria Belga

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

1 ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 5 mg de timolol (en forma de maleato de timolol).

Excipientes: Cloruro de benzalconio 0.1 mg/ml, manitol, carbómero 974P, tiloxapol, edetato disódico, cloruro de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua purificada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preparación antiglaucoma y mióticos
Código ATC: S01ED51

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para los cuales la monoterapia no suministra la suficiente reducción de la PIO.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión contiene dos sustancias activas: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos compuestos disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de la secreción de humor acuoso pero lo hacen mediante diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estas dos sustancias activas resulta en una reducción adicional de la PIO comparado con cualquiera de los dos compuestos solo.

Brinzolamida es un inhibidor potente de la anhidrasa carbónica humana II (CA-II), la isoenzima predominante en el ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones de bicarbonato con subsecuente reducción del transporte de sodio y fluido.

Timolol es un agente bloqueador adrenérgico no selectivo que no tiene actividad simpatomimética intrínseca, efecto depresor directo sobre el miocardio ni efecto estabilizador de membrana. Los estudios de tonografía y fluorofotometría en el hombre sugieren que su acción predominante está relacionada con la reducción de la formación de humor acuoso y un pequeño aumento de la facilidad de flujo.

Efectos farmacodinámicos

MD

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



Efectos clínicos:

En una prueba clínica controlada de 12 meses con pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que, en opinión del investigador, se podrían beneficiar de una terapia combinada y que tenían una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, la media del descenso de la PIO con el uso de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión dosificado dos veces diarias fue de 7 a 9 mmHg. La no inferioridad de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml en la reducción media de la PIO fue demostrada en todos los puntos de tiempo en todas las visitas.

En un estudio clínico controlado de seis meses con pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto de disminución de la PIO con AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión dosificado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml dosificado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml dosificado dos veces al día. Una reducción estadísticamente superior en la media de la PIO fue observada en comparación tanto con timolol como con brinzolamida en todos los puntos de tiempo en todas las visitas durante el estudio.

En tres pruebas clínicas controladas, el malestar ocular después de la instilación de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión fue significativamente inferior al de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración ocular tópica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y en la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida oral (1mg) dos veces al día durante dos semanas para reducir el tiempo para alcanzar un estado estable antes de iniciar la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión. Después de una dosificación de dos veces diarias con AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión durante 13 semanas, las concentraciones de brinzolamida en los glóbulos rojos mostraron un promedio de $18.8 \pm 3.29 \mu\text{M}$, $18.1 \pm 2.68 \mu\text{M}$ y $18.4 \pm 3.01 \mu\text{M}$ a las semanas 4, 10 y 15 respectivamente, indicando que las concentraciones de brinzolamida en los glóbulos rojos se mantuvieron en estado estable.

En estado estable, después de la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión, la media de la C_{max} plasmática y $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ de timolol fueron 27% y 28% más bajos (C_{max} : $0.824 \pm 0.453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4.71 \pm 4.29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$) respectivamente, en comparación con la administración de timolol 5mg/ml (C_{max} : $1.13 \pm 0.494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6.58 \pm 3.18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). La exposición sistémica más baja a timolol después de la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión, no es clínicamente relevante. Después de la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión, la C_{max} media de timolol llegó a 0.79 ± 0.45 horas.

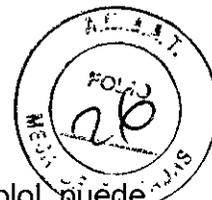
Distribución

La unión de brinzolamida con proteínas en el plasma es moderado (cerca de 60%). Brinzolamida es secuestrada en los glóbulos rojos debido a su alta afinidad para unirse a CA-II y en menor extensión a CA-I. Su metabolito N-desetil activo también se acumula en los glóbulos rojos en donde se une primero a CA-I. La afinidad de brinzolamida y el metabolito por los glóbulos rojos y el tejido CA resulta en bajas concentraciones de plasma.

MA

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



Los datos de distribución en el tejido ocular en conejos demostraron que timolol puede medirse en el humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión. En estado estable timolol es detectado en el plasma humano hasta 12 horas después de la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión.

Metabolismo

Las vías metabólicas para el metabolismo de brinzolamida involucran N-desalquilación, O-desalquilación y oxidación de su cadena lateral N-propil. N-desetil brinzolamida es un metabolito mayor de brinzolamida formado en humanos que también se une a CA-I en la presencia de brinzolamida y se acumula en los glóbulos rojos. Los estudios in vitro demuestran que el metabolismo de brinzolamida principalmente involucra CYP3A4, así como por lo menos otros cuatro isozimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 Y CYP2C9).

Timolol se metaboliza por dos vías. Una ruta arroja una cadena lateral de etanolamina en el anillo tiadiazol y la otra arroja una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolino y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonil adyacente al nitrógeno. El metabolismo de timolol se ve mediado principalmente por CYP2D6.

Excreción

Brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%). Alrededor de 20% de la dosis ha sido detectado en la orina como un metabolito. Brinzolamida y N-desetil-brinzolamida son los componentes predominantes hallados en la orina junto con los niveles de trazas (menos de 1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.

Timolol y sus metabolitos son principalmente excretados por los riñones. Aproximadamente 20% de la dosis de timolol se excreta en la orina sin modificaciones y el resto se excreta en la orina como metabolitos. El $t_{1/2}$ plasmático de timolol es de 4.8 horas después de la administración de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión.

Datos de seguridad preclínicos

Brinzolamida

Los datos no clínicos revelaron que no existe riesgo especial para humanos con brinzolamida, con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Estudios de toxicidad del desarrollo en conejos con dosis orales de brinzolamida hasta 6mg/kg/día, (214 veces la dosis clínica diaria recomendada de 28 µg/kg/día) no revelaron ningún efecto sobre el desarrollo fetal a pesar de la toxicidad materna significativa. Estudios similares en ratas resultaron en osificación ligeramente reducida del cráneo y sternbrae de los fetos de hembras que recibieron brinzolamida a dosis de 18 mg/kg/día (642 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no 6mg/kg/día. Estos hallazgos ocurrieron a dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de ganancia de peso corporal en hembras y disminución de los pesos del feto. La disminución del peso fetal relacionada con la dosis se observó en crías de hembras que recibieron brinzolamida oralmente, que oscilaron desde una ligera disminución (cerca de 5-6%) a 2mg/kg/día hasta casi 14% a 18mg/kg/día. Durante la lactancia, el nivel sin efecto adverso en la cría fue de 5mg/kg/día.

W

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



Timolol

Datos no clínicos no revelan riesgo especial para los humanos con timolol con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad de reproducción con timolol demostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo postnatal (a 50 mg/kg/día o 3.500 veces la dosis clínica diaria de 14 µg/kg/día) y un aumento de la reabsorción fetal en conejos (a 90mg/kg/día o 6.400 veces la dosis clínica diaria).

DOSIS Y ADMINISTRACION

Para uso en adultos, incluyendo mayores

La dosis es una gota de AZARGA^{MR} gotas para los ojos suspensión en el saco conjuntival del ojo afectado, dos veces al día.

Se recomienda la oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de los productos médicos administrados por vía ocular y resultar en una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si más de un producto medicinal oftálmico tópico debe ser utilizado, las medicinas deben ser administradas por lo menos con 5 minutos de separación.

Si una dosis no es administrada en el momento oportuno, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis tal como ha sido programada. La dosis no debe exceder una gota en el ojo afectado, dos veces al día.

Cuando AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión sustituya otro agente antiglaucoma oftálmico, el otro agente debe ser discontinuado y AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión debe iniciarse al día siguiente.

Pacientes pediátricos

AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión no se recomienda para ser utilizado en niños menores de 18 años debido a la carencia de datos acerca de su seguridad y eficacia.

Uso en caso de insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión o con timolol 5 mg/ml gotas para los ojos, en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se requiere ningún ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal leve a moderado.

AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o en pacientes con acidosis hiperclorémica. Puesto que brinzolamida y su principal metabolito son excretados predominantemente por vía renal, AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión está por lo tanto contraindicado en pacientes con deterioro renal grave.

Forma de administración

Para uso ocular.

MM

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

1035



Es importante indicar al paciente que debe agitar bien el frasco antes del uso.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y de la solución, debe ponerse especial cuidado en no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco. Dar instrucciones al paciente de mantener el frasco bien tapado cuando no se encuentre en uso.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o antecedente de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, falla cardíaca evidente o choque cardiogénico.
- Rinitis alérgica severa e hiperreactividad bronquial; hipersensibilidad a otros bloqueadores beta.
- Acidosis hiperclorémica.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipersensibilidad a las sulfonamidas.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

General

Al igual que otros agentes oftálmicos aplicados tópicamente, brinzolamida y timolol son absorbidos sistémicamente. Debido al componente beta adrenérgico –timolol-, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras observadas con los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos.

La absorción sistémica se reduce cuando se utiliza oclusión nasolacrimal o cuando se cierran los párpados por 2 minutos. Esto puede causar una disminución de los efectos colaterales sistémicos y un aumento en la actividad local.

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad comunes a todos los derivados de sulfonamidas en pacientes que reciben AZARGA^{MR} gotas para los ojos suspensión ya que se absorbe sistemáticamente. Si aparecen signos de reacciones serias o de hipersensibilidad, debe discontinuarse el uso de este producto.

Se han notificado perturbaciones ácido-base con inhibidores de anhidrasa carbónica orales. Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de deterioro renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica.

No se ha investigado el posible desempeño de brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas comprometidas (especialmente en pacientes con recuento bajo de células endoteliales). Se recomienda un monitoreo cuidadoso en pacientes con córneas comprometidas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

Efectos sistémicos

Es necesario controlar la falla cardíaca de manera adecuada antes de iniciar la terapia con timolol. Los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca severa deben ser observados para estudiar signos de falla cardíaca y su ritmo cardíaco debe ser revisado. Las reacciones respiratorias y cardíacas, incluyendo muerte debido a broncoespasmos en pacientes con asma y, raras veces, muerte en asociación con falla cardíaca, han sido reportados después de la administración de timolol maleato. Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben

Mx

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea en pacientes con diabetes lábil insulino dependiente puesto que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y los síntomas de una hipoglucemia aguda. Pueden también enmascarar los signos de hipertiroidismo y causar un empeoramiento de la angina Prinzmetal, de trastornos circulatorios centrales y periféricos graves, y de hipotensión. AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión contiene brinzolamida, una sulfonamida. Los mismos tipos de efectos indeseables que son atribuibles a la sulfonamida pueden presentarse con la administración tópica. Se han notificado perturbaciones ácido-base con inhibidores de anhidrasa carbónica orales. Si aparecen signos de reacciones serias o hipersensibilidad, discontinuar el uso del producto médico.

Se puede producir un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que usan un inhibidor de anhidrasa carbónica oral y AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión.

Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe evaluar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares

Se deben tratar con precaución a los pacientes con trastornos/ alteraciones circulatorias periféricas graves (por ejemplo, formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

En pacientes asmáticos se han informado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debido a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico.

Hipoglucemia/ diabetes

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil insulino dependiente puesto que los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y los síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

Se ha reportado que los agentes betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con ciertos síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes betabloqueantes

El efecto en la presión intraocular o efectos conocidos del beta-bloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se proporciona timolol a pacientes que ya habían recibido un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe observarse minuciosamente. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes adrenérgicos tópicos

MM

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

Reacciones anafilácticas

Mientras se consumen agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, los pacientes con una historia de atopía o una historia de reacción anafiláctica severa ante una gran variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con tales alérgenos y pueden no responder a las dosis usuales de adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo

Se reportó desprendimiento coroideo con la administración del tratamiento supresor acuoso (por ejemplo timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, por ejemplo de la adrenalina. Se le debe informar al anesthesiólogo cuando los pacientes se encuentran recibiendo timolol.

Lentes de contacto

AZARGA^{MR} gotas para los ojos suspensión contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de AZARGA^{MR} gotas para los ojos suspensión y que esperen al menos 15 minutos antes de colocarse las lentes de contacto

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administre tópicamente, se absorbe sistémicamente. Se han notificado perturbaciones ácido-base con inhibidores de anhidrasa carbónica orales. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes que reciben AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión.

Hay un potencial efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la anhidrasa carbónica, inhibición en pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y gotas para los ojos con brinzolamida. No se recomienda la administración concomitante de las gotas para los ojos que contienen brinzolamida con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos de los bloqueadores beta sistémicos pueden verse potenciados cuando AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión se administra en pacientes que ya están usando un agente bloqueador beta-adrenérgico oral.

Se ha informado la potenciación del betabloqueo sistémico (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Existe un potencial de efectos acumulativos que resultan en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando las gotas para los ojos con timolol se administran concomitantemente con los bloqueadores orales del canal de calcio, agentes beta-bloqueantes adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glicósidos digitales o parasimpaticomiméticos.

M

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

1035



Se ha reportado ocasionalmente midriasis resultante del uso concomitante de los beta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Datos pre-clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol sobre la fertilidad masculina o femenina. No se prevén efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con el uso de AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión.

Embarazo

No existen datos adecuados acerca del uso de brinzolamida y timolol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con brinzolamida mostraron toxicidad reproductiva luego de la administración sistémica.

Estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto.

AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si se administra AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión hasta el parto, el neonato debe ser monitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Lactancia

Los estudios llevados a cabo en animales muestran excreción de brinzolamida administrada por vía oral, en la leche materna. Se desconoce si brinzolamida oftálmica se excreta en la leche materna humana. Los betabloqueantes se excretan en la leche materna que potencialmente puede causar efectos adversos graves en el lactante.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Tal como sucede con otras gotas para los ojos, la visión borrosa temporal u otras perturbaciones visuales pueden afectar la capacidad de manejar o utilizar máquinas. Si ocurre visión borrosa en el momento de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden afectar la capacidad para ejecutar labores que requieran alerta mental y/o coordinación física.

Uso pediátrico

AZARGA^{MR} gotas para los ojos, suspensión no se recomienda para uso en niños menores de 18 años debido a la carencia de datos de seguridad y eficacia.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron clasificadas de conformidad con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

MM

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de seriedad decreciente.

Clasificación del Sistema Orgánico	Término Preferido MedRA
Trastornos psiquiátricos	Poco común: insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Común: disgeusia
Trastornos del ojo	Común: visión borrosa, dolor en el ojo, irritación en el ojo. Poco común: erosión de la córnea, queratitis punteada, "flare" (turbidez) de la cámara anterior, fotofobia, ojo seco, prurito del ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, secreción ocular, hiperemia ocular, blefaritis, hiperemia escleral, hiperemia de la conjuntiva, eritema del párpado
Trastornos vasculares	Poco común: presión sanguínea disminuida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco común: tos

Reacciones adversas adicionales identificadas en la experiencia postcomercialización incluyen lo siguiente. Las frecuencias no se pueden calcular a partir de los datos disponibles.

Clasificación del Sistema Orgánico	Término Preferido MedRA
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos del ojo	deterioro visual
Trastornos vasculares	Aumento de la presión sanguínea
Clasificación del Sistema Orgánico	Término Preferido MedRA
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, resequead de la boca, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, eritema, rash
Trastornos del tejido musculo-esquelético y conectivo	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Dolor en el pecho, fatiga

SOBREDOSIFICACION

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

Si ocurriere sobredosis con AZARGA^{MR} gotas para los ojos suspensión, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. El desbalance de electrolitos, el desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos del sistema nervioso central pueden presentarse debido a brinzolamida. Los niveles de electrolitos del suero, (particularmente potasio) y los niveles de pH en la sangre deben ser monitoreados.

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, Capital Federal,
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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Descartar 4 semanas después de abrir el frasco por primera vez.

No almacenar por encima de 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños,

MM

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

1035



PRESENTACION

Frascos de 5 mL con un dispensador y un tapón de rosca (frasco dispensador DROP-TAINER^{MR}).

Fabricado en:

Alcon-Couvreur

Rijksweg 14,

B-2870 Puurs (Bélgica)

Industria Belga

Importado y Distribuido por:

Alcon Laboratorios Argentina S.A.

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

Directora Técnica: Verónica B. Cini

Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55.289

Fecha de última revisión:

Idem para el sitio de elaboración alternativo de Brasil.

M

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA