



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

DISPOSICIÓN Nº 4 1 4 8

BUENOS AIRES, 16 JUN 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022271-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5. Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



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

DISPOSICIÓN Nº 4148

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

57. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

87



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

DISPOSICIÓN Nº 4 1 4 8

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRINZOTEN T y nombre/s genérico/s BRINZOLAMIDA + TIMOLOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57



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

DISPOSICIÓN Nº 4148

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

5
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

8



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

DISPOSICIÓN Nº **4 1 4 8**

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-022271-10-5

DISPOSICIÓN Nº: **4 1 4 8**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **4 1 4 8**

Nombre comercial: BRINZOTEN T

Nombre/s genérico/s: BRINZOLAMIDA +TIMOLOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I. BERMÚDEZ 1004,
CAPITAL FEDERAL.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION OFTALMICA.

Nombre Comercial: BRINZOTEN T.

Clasificación ATC: S01ED51.

U /
Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA PRESION INTRAOCULAR (PIO) ELEVADA EN PACIENTES CON HIPERTENSION OCULAR Y/O GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO CUANDO ESTE INDICADO UN TRATAMIENTO LOCAL CON UNA COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE LA ANHIDRASA CARBONICA Y UN BLOQUEANTE DE LOS RECEPTORES BETA - ADRENERGICOS Y EN PACIENTES CON INTOLERANCIA



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

O RESPUESTA INSUFICIENTE A OTROS MEDICAMENTOS

Concentración/es: 5,0 mg de TIMOLOL (COMO MALEATO), 10 mg de BRINZOLAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIMOLOL (COMO MALEATO) 5,0 mg, BRINZOLAMIDA 10 mg.

Excipientes: AGUA PURIFICADA C.S.P. 1,0 ml, CLORURO DE BENZALCONIO 0,10 mg, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHÍDRICO CS PARA AJUSTAR pH, TILOXAPOL 2,5 mg, EDETATO DISODICO DIHIDRATADO 0,10 mg, MANITOL 40,0 mg, CARBOMER 974 P 3,0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD BLANCO, CON TAPA DE SEGURIDAD E INSERTO GOTERO

Presentación: 1 FRASCO GOTERO DE 2,5; 5 Y 10 ml.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO GOTERO DE 2,5; 5 Y 10 ml.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **4 1 4 8**

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



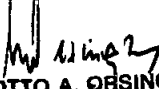
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

4 1 4 8


**DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022271-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **4148**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BRINZOTEN T

Nombre/s genérico/s: BRINZOLAMIDA +TIMOLOL

Industria: ARGENTINA.

S, Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I. BERMÚDEZ 1004, CAPITAL FEDERAL.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION OFTALMICA.

Nombre Comercial: BRINZOTEN T.
M



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

Clasificación ATC: S01ED51.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA PRESION INTRAOCULAR (PIO) ELEVADA EN PACIENTES CON HIPERTENSION OCULAR Y/O GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO CUANDO ESTE INDICADO UN TRATAMIENTO LOCAL CON UNA COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE LA ANHIDRASA CARBONICA Y UN BLOQUEANTE DE LOS RECEPTORES BETA - ADRENERGICOS Y EN PACIENTES CON INTOLERANCIA O RESPUESTA INSUFICIENTE A OTROS MEDICAMENTOS

Concentración/es: 5,0 mg de TIMOLOL (COMO MALEATO), 10 mg de BRINZOLAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIMOLOL (COMO MALEATO) 5,0 mg, BRINZOLAMIDA 10 mg.

Excipientes: AGUA PURIFICADA C.S.P. 1,0 ml, CLORURO DE BENZALCONIO 0,10 mg, HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHÍDRICO CS PARA AJUSTAR pH, TILOXAPOL 2,5 mg, EDETATO DISODICO DIHIDRATADO 0,10 mg, MANITOL 40,0 mg, CARBOMER 974 P 3,0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD BLANCO, CON TAPA DE SEGURIDAD E INSERTO GOTERO

Presentación: 1 FRASCO GOTERO DE 2,5; 5 Y 10 ml.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO GOTERO DE 2,5; 5 Y 10 ml.



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


Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I. el Certificado N°
P **56313**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
16 JUN 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4 1 4 8**


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

4148

9. PROYECTO DE ROTULO

BRINZOTEN® T
BRINZOLAMIDA 1% - TIMOLOL 0,5%
Suspensión oftálmica

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Contenido: Frasco gotero conteniendo 2,5; 5 y 10 ml de suspensión oftálmica estéril.

FORMULA:

Cada 100 ml de suspensión oftálmica contiene:

Brinzolamida	1,00 g
Timolol (como maleato)	0,50 g
Carbomer 974 P	0,30 g
Manitol	4,00 g
Tiloxapol	0,25 g
Edetato disódico dihidrato	0,01 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	csp pH
Agua purificada csp	100 ml

Posología: Según prescripción médica. Para mayor información, ver el prospecto adjunto al producto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado n° Lote n° Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar a temperatura inferior a 25°C

Una vez de abierto, utilizar el producto dentro de las 4 semanas

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Director Técnico: Victor D. Colombari - Farmacéutico

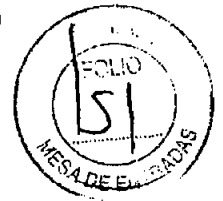
LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I.

Bermúdez 1004 1407-Buenos Aires Tel. 4636-3450/54

POEN S.A.C.I.F.I.
[Signature]
Claudia Monteleone
Apoderada

[Signature]
POEN S.A.C.I.F.I.
Victor D. Colombari
Director Técnico
Matrícula n° 10338

4148



8. PROYECTO DE PROSPECTO

BRINZOTEN® T
BRINZOLAMIDA 1% - TIMOLOL 0,5%
Suspensión oftálmica

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula

Cada 100 ml de suspensión oftálmica contiene:

Brinzolamida	1,00 g
.....	
Timolol (como maleato)	0,50 g
.....	
Carbomer 974 P	0,30 g
.....	
Manitol	4,00 g
.....	
Tiloxapol	0,25 g
.....	
Edetato disódico dihidrato	0,01 g
.....	
Cloruro de benzalconio	0,01 g
.....	
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	csp pH
.....	
Agua purificada csp	100 ml
.....	

Cada ml de Brinzoten® T corresponde a aproximadamente 25 gotas.

Acción terapéutica

Combinación de uso tópico oftálmico de un inhibidor de la anhidrasa carbónica (brinzolamida) y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos (timolol).

Agente antiglaucomatoso.

Clasificación ATC: S01ED51.

Indicaciones

Brinzoten® T está indicado en el 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 inhibidor de la anhidrasa carbónica y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes con intolerancia o respuesta insuficiente a otros medicamentos.

POEN S.A. C.F.I.

[Signature]
 Claudia Monteleone
 Apoderada

POEN S.A. C.F.I.

[Signature]
 Víctor D. Colombari
 Director Técnico
 Matrícula n° 10338



Acción farmacológica

Farmacodinamia

Brinzoten® T contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

La brinzolamida es una sulfonamida y actúa como inhibidor de la anhidrasa carbónica. Esta última es una enzima presente en numerosos tejidos, incluyendo el ojo. La anhidrasa carbónica cataliza la reacción reversible de hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico. En humanos, la anhidrasa carbónica está presente en forma de isoenzimas, de las cuales la más activa es la anhidrasa carbónica II. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo reduce la secreción del humor acuoso, presumiblemente por una menor formación de iones bicarbonato, con la consiguiente reducción en el transporte de sodio y fluidos oculares. Como resultado se produce una disminución de la presión intraocular y con ello una reducción del riesgo de daño en el nervio óptico. En estudios clínicos de hasta 3 meses de duración en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, la brinzolamida redujo la presión intraocular en aproximadamente 4 ó 5 mmHg.

El timolol maleato es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta1 y beta2 (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.

La reducción de la presión intraocular luego de la administración de timolol usualmente se detecta dentro de la primera media hora de la aplicación de una dosis. El efecto máximo generalmente se produce entre 1 y 2 horas después de la aplicación, pudiendo mantenerse una reducción significativa de la PIO por períodos de 24 horas con una dosis única.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica.

La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%). Se acumula en los eritrocitos debido a su elevada afinidad de unión a la AC-II y en menor grado a la AC-I. Su metabolito activo, el N-desetil también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a AC-I. La afinidad de brinzolamida y del metabolito por los eritrocitos y tejido AC produce concentraciones plasmáticas bajas.

Los datos de distribución en tejido ocular de conejos mostraron que el timolol puede determinarse en humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de Brinzoten® T. En estado estacionario, el timolol puede detectarse en plasma humano durante hasta 12 horas después de la administración del producto.

Las vías de metabolización de brinzolamida son N-desalquilación, O-desalquilación y la oxidación de su cadena lateral N-propil. El N-desetil brinzolamida es el metabolito principal de brinzolamida en humanos, el cual también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos.

Timolol se metaboliza por dos vías. En una ruta se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y en la otra una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico

POENSA C.I.F.I.

Claudia Monteleone
Apoderada

POENSA C.I.F.I.

Director D. Colombari
Director Técnico
Matrícula n° 10338



y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. El metabolismo del timolol es mediado principalmente por CYP2D6.

La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%). Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son brinzolamida y N-desetil-brinzolamida junto con trazas (<1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.

El timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado por la orina y el resto en forma de metabolitos. La vida media plasmática de timolol es de 4,8 horas después de la administración de Brinzoten® T.

Posología y Modo de administración

Agitar bien antes de usar.

La posología recomendada es de una gota de Brinzoten® T en el(los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día. Cuando se reemplace(n) otro(s) antiglaucomatoso(s) de uso tópico oftálmico por Brinzoten® T, discontinuarlo(s) luego de la correspondiente administración de ese día y comenzar con Brinzoten® T al día siguiente. Si están siendo utilizados otros productos oftálmicos tópicos, Brinzoten® T y los otros productos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 10 minutos.

Cada ml de Brinzoten® T corresponde a aproximadamente 25 gotas.

Contraindicaciones

ABSOLUTAS

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.

Hipersensibilidad a las sulfonamidas.

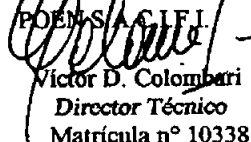
Relacionadas con los bloqueantes beta-adrenérgicos:

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 2do. ó 3er. 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.

POENSA C.I.F.I.

 Claudia Monteleone
 Apoderada

POENSA C.I.F.I.

 Victor D. Colombari
 Director Técnico
 Matrícula n° 10338

4 1 4 8



Advertencias

Para uso tópico oftálmico solamente. El conservante de Brizoten® T -cloruro de benzalconio- puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas; estos pacientes deben esperar 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 tapanlo inmediatamente después del uso.

Usar el producto sólo si el envase se encuentra intacto.

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

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

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, brinzolamida y timolol se absorben sistémicamente.

Debido al componente beta adrenérgico timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos.

Se han reportado casos de desprendimiento de coroides a causa de hipotonía ocular luego del tratamiento quirúrgico de glaucoma con la administración de agentes antiglaucomatosos 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 Brinzoten® T 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 Brinzoten® T está expresamente contraindicado- no deben recibir agentes beta-bloqueantes.

Diabetes mellitus: Los bloqueantes beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes 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, ya que en ellos la suspensión abrupta de los bloqueantes beta-adrenérgicos puede precipitar una "tormenta tiroidea".

POEN S.A. C.L.F.I.

Claydia Monteleone
Apoderada

POEN S.A. C.L.F.I.

Victor D. Colombari
Director Técnico
Matrícula n° 10338

4 1 4 8



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 puede agravar la reacción y generar resistencia al tratamiento con adrenalina.

General Anestesia: 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 debe 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.

En pacientes tratados simultáneamente con un inhibidor de la anhidrasa carbónica vía oral y Brinzoten® T, potencialmente puede producirse un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de Brinzoten® T e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.

Precauciones

Los pacientes sensibles a las sulfonamidas también pueden serlo a la brinzolamida.

La visión puede tornarse temporariamente borrosa luego de la aplicación del producto, razón por la cual en tal caso debe obrarse con precaución al conducir vehículos u operar maquinarias.

A los pacientes se les recomendará que si son sometidos a cirugía o desarrollan una afección ocular intercurrente (p.ej. trauma o infección), deben consultar inmediatamente con el médico oftalmólogo respecto a continuar con el uso del envase multidosis.

Si se utiliza más de una sustancia tópica oftálmica, los productos deben ser aplicados con un intervalo mínimo de 10 minutos entre uno y otro.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones con Brinzoten® T.

Existe la probabilidad de un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica y Brinzoten® T, razón por la cual no se recomienda el empleo de Brinzoten® T concomitantemente con un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica.

POEN S.A.C.A.E.I.

Claudia Monteleone
Apoderada

POEN S.A.C.I.F.I.

Victor D. Colombari
Director Técnico
Matrícula n° 10338



Si bien en los estudios clínicos con brinzolamida no se observaron alteraciones de la relación ácido-base ni de los electrolitos, en pacientes tratados con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica se han producido raros casos de interacción con salicilatos en dosis elevadas. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de dicha interacción en los pacientes tratados con Brinzoten® T.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, no es probable que se produzca acumulación de brinzolamida. Brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

Cuando se administran colirios con timolol concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, guanetidina o fármacos betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos, existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia.

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, cimetidina) y timolol.

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia

Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad

No se dispone de datos de carcinogenicidad de brinzolamida. Los siguientes tests referidos al potencial mutagénico resultaron negativos: el ensayo del micronúcleo murino in vivo; el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas; y el test de Ames con E. coli. El estudio in vitro de mutación anticipada de linfoma murino fue negativo en ausencia de activación microsomal, pero resultó positivo en presencia de activación.

En estudios de reproducción en ratas tratadas con brinzolamida, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la capacidad reproductiva de machos y hembras con dosis de hasta 18 mg/kg/día (375 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos).

Embarazo

No se han efectuado estudios controlados y adecuados con Brinzoten® T en mujeres embarazadas.

No debe utilizarse Brinzoten® T durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario, únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto..

Lactancia

Se desconoce si brinzolamida es excretada en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de brinzolamida en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna. No obstante, con dosis terapéuticas de Brinzoten® T no se esperan efectos en los niños lactantes recién nacidos. Puede utilizarse Brinzoten® T durante la lactancia.

POENSA C.I.F.I.

Claudia Monteleone
Apoderada

POENSA C.I.F.I.

Victor D. Colombari
Director Técnico
Matrícula nº 10338

4 1 4 8



Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de la brinzolamida no han sido establecidas en niños menores de 18 años.

Empleo en geriatría

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

La brinzolamida tópica no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática, por lo cual Brinzoten® T debe ser utilizado con precaución en dichos pacientes.

La brinzolamida tópica no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). Debido a que la brinzolamida y su metabolito son excretados principalmente por vía renal, está contraindicado el uso de Brinzoten® T en estos pacientes.

Reacciones adversas

Se han observado los siguientes efectos adversos con el uso de Brinzoten® T.

Efectos adversos frecuentes, entre 1 y 10 de cada 100 pacientes:

Oculares: visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño.

Generales: disgeusia (alteración del gusto).

Efectos adversos poco frecuentes, entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes:

Oculares: erosión corneal, queratitis punctata, ojo seco, secreción ocular, prurito ocular, hiperemia ocular, blefaritis, conjuntivitis alérgica, alteración corneal, flare en la cámara anterior, hiperemia conjuntival, sensación pegajosa o de costras en el margen del párpado, astenopia, sensación anormal en el ojo, prurito en los párpados, blefaritis alérgica, eritema del párpado.

Generales: enfermedad pulmonar crónica, descenso de la presión sanguínea, irritación de garganta, tos, dificultad para dormir, inflamación, enrojecimiento o picor de la piel, secreción nasal, trastorno del pelo, liquen plano.

Brinzoten® T contiene brinzolamida y timolol. Las reacciones adversas adicionales relacionadas con el uso individual de los componentes observadas en los ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización y que pueden ocurrir con Brinzoten® T son:

Oculares: queratitis, queratopatía, relación fovea/papila del nervio óptico aumentada, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio de la córnea, presión intraocular elevada, manchas corneales, edema corneal, conjuntivitis, meibomitis, diplopía, deslumbramiento, fotofobia, fotopsia, agudeza visual disminuida, pterigión, molestia ocular, queratoconjuntivitis sicca, hipoestesia ocular, pigmentación escleral, quiste subconjuntival, lagrimeo aumentado, alteración visual, hinchazón ocular, alergia ocular, madarosis, trastorno del párpado, edema palpebral.

Generales: nasofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis, reducción del recuento de hematies, elevación del cloruro en sangre, hipersensibilidad, hipoglucemia, apatía, depresión, estado de ánimo deprimido, libido disminuida, pesadillas, nerviosismo, somnolencia, disfunción motora, amnesia, pérdida de memoria, vértigo, parestesia, temblor, dolor de cabeza, hipoestesia, ageusia, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, síncope, miastenia gravis, distrés cardiorrespiratorio, angina de pecho, bradicardia, frecuencia cardíaca irregular, arritmia, palpitaciones, taquicardia, frecuencia cardíaca aumentada, paro cardíaco,

POEN S.A. C.L.F.I.

Claudia Monteleone
Apoderada

POEN S.A. C.L.F.I.

Victor D. Colombari
Director Técnico
Matrícula n° 10338

4 1 4 8



insuficiencia cardiaca, arritmia, bloqueo auriculo ventricular, incremento de la presión sanguínea, hipertensión, hipotensión, disnea, asma, hiperactividad bronquial, epistaxis, irritación de garganta, congestión nasal, congestión del tracto respiratorio alto, goteo postnasal, estornudos, sequedad nasal, insuficiencia respiratoria, broncoespasmo, disnea, boca seca, esofagitis, vómitos, diarrea, nauseas, dispepsia, dolor abdominal alto, molestia abdominal, molestia en el estómago, movimientos intestinales frecuentes, trastorno gastrointestinal, hipoestesia oral, paraestesia oral, anomalías en las pruebas de la función hepática, urticaria, erupción maculopapular, erupción, prurito generalizado, alopecia, tirantez de piel, dermatitis, eritema, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor de extremidades, dolor renal, polaquiuria, disfunción eréctil, Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Sobredosificación

Aunque no se dispone de datos en humanos, luego de la administración oral de una sobredosis pueden producirse: desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos sobre el sistema nervioso. Deben controlarse los niveles séricos de los electrolitos -particularmente el potasio- y el pH sanguíneo.

La sobredosificación accidental con timolol maleato en solución oftálmica provoca efectos sistémicos similares a los observados con bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos sistémicos tales como mareos, cefalea, dificultades respiratorias, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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

Presentación

Envase conteniendo 1 frasco gotero con 2,5; 5 y 10 ml de suspensión.

Conservar a temperatura inferior a 25°C

Una vez abierto el envase por primera vez, deberá usarse dentro de las 4 semanas.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado n°

Director Técnico: Víctor D. Colombari - Farmacéutico

LABORATORIOS POEN S.A.C.I.F.I.

Bermúdez 1004 1407-Buenos Aires Tel. 4636-3450/54

Fecha de última revisión: .../.../...

POEN S.A.C.I.F.I.

Claudia Monteleone
Apoderada

POEN S.A.C.I.F.I.

Víctor D. Colombari
Director Técnico
Matrícula n° 10338