



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

DISPOSICIÓN N° 1600

BUENOS AIRES, 12 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013401-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

5
Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (t.o. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

8



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

DISPOSICIÓN N° 1600

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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.

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.

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 los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



DISPOSICIÓN N° 1600

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

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 APOTIMOP GEL y nombre/s genérico/s TIMOLOL MALEATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por APOTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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 N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

Handwritten signature



DISPOSICIÓN N° 1600

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

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.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase 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; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-013401-12-2

DISPOSICIÓN N°: 1600

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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1600**

Nombre comercial: APOTIMOP GEL.

Nombre/s genérico/s: TIMOLOL MALEATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 380 ELGIN MILLS ROAD EAST,
ONTARIO, CANADÁ.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto
150/92 (t.o. Dec. 177/93): CANADA.

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

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: APOTIMOP GEL.

Clasificación ATC: S01ED01.

Indicación/es autorizada/s: SE INDICA PARA LA REDUCCION DE LA PRESION
INTRAOCULAR ELEVADA. EN ESTUDIOS CLINICOS, SE HA DEMOSTRADO QUE

Handwritten marks: a stylized signature and a checkmark.



1600

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

REDUCE LA PRESION INTRAOCULAR EN PACIENTES CON GLAUCOMA CRONICO DE ANGULO ABIERTO, PACIENTES CON HIPERTENSON OCULAR, PACIENTES AFAQUICOS CON GLAUCOMA, INCLUIDOS AQUELLOS QUE USAN LENTES DE CONTACTO, PACIENTES CON ANGULO ESTRECHOS Y ANTECEDENTES DE CIERRE DE ANGULO ESTRECHO ESPONTANEO O INDUCIDO IATROGENICAMENTE EN EL OJO OPUESTO, EN QUIENES ES NECESARIO REDUCIR LA PRESION INTRAOCULAR.

Concentración/es: 5 mg / ml de TIMOLOL (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg / ml.

Excipientes: TROMETAMINA 1.80 mg, MANITOL 41 mg, GOMA GELLAN 6.50 mg, BROMURO BENZODODECINIUM 0.12 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ml

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FCO. PLASTICO C/PICO GOTERO.

Presentación: 1 FRASCO CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGER DE LA LUZ, NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Handwritten signature



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

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 380 ELGIN MILLS ROAD EAST,
ONTARIO, CANADÁ.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA
4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto
150/92 (t.o. Dec. 177/93): CANADA.

DISPOSICIÓN N°: **1600**

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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1600

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsingher'.

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



1600

APOTIMOP® GEL
TIMOLOL 0,5%
Solución Oftálmica Estéril

Venta Bajo Receta
Industria Canadiense

Fórmula:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Timolol (como Timolol Maleato).....5,00 mg

Excipientes: Goma Gellan; Manitol; Trometamina; Bromuro de Benzodocidenium; Agua para inyectables c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiglaucomatoso.

Código ATC: S01E D01

INDICACIONES

El APOTIMOP® GEL (Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel) se indica para la reducción de la presión intraocular elevada.

En estudios clínicos, se ha demostrado que el Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel reduce la presión intraocular en:

- Pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto.
- Pacientes con hipertensión ocular.
- Pacientes afáquicos con glaucoma, incluidos aquellos que usan lentes de contacto.
- Pacientes con ángulos estrechos y antecedentes de cierre de ángulo estrecho espontáneo o inducido iatrogénicamente en el ojo opuesto, en quienes es necesario reducir la presión intraocular (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

El Maleato de Timolol es un agente bloqueador receptor beta-adrenérgico general que no realiza una actividad simpaticomimética intrínseca relevante, no funciona como un depresor directo del miocardio ni como anestésico local (estabilizador de membrana). El Maleato de Timolol se combina reversiblemente con una parte de la membrana celular, el receptor beta-adrenérgico y, por ende, inhibe la respuesta biológica habitual que ocurre al estimular ese receptor. Este antagonismo específico competitivo bloquea la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos, ya que las catecolaminas estimulan los beta-adrenérgicos (agonistas), ya sea que éstos tengan su origen en fuentes endógenas o exógenas. Se puede revertir este bloqueo aumentando la concentración del agonista, que restablece la respuesta biológica habitual.

Farmacocinética

El Maleato de Timolol (S(-)-enantiómero) es metabolizado de manera significativa después de la administración oral y oftálmica. El medicamento y los metabolitos (derivados del hidroxietil amino e hidroxietil glicolamino y un tercer metabolito menor que surge de la hidroxilación de un grupo terminal metilo en el tercer grupo funcional butil amino) se eliminan principalmente a través del riñón. En función de la correlación con el metabolismo de la debrisoquina, el metabolismo del Timolol está mediado principalmente por el citocromo P-450 2D6. El Timolol está moderadamente (<60%) unido a las proteínas plasmáticas.

En un estudio de concentración plasmática en seis sujetos, se determinó la exposición sistémica del Timolol después de la administración tópica de Maleato de Timolol, solución oftálmica 0,5%, dos veces al día, durante 8 días. La media de la concentración plasmática máxima después de la administración de la dosis de la mañana fue de 0,46 ng/ml, y después de la administración de la dosis de la tarde, fue de 0,35 ng/ml.

En comparación con las concentraciones plasmáticas (10 a 20 ng/ml) después de la dosis oral de 5 mg, se estimó que el Timolol estuvo biodisponible en forma sistémica, aproximadamente un 50% después de la administración intraocular.

CONTRAINDICACIONES

- Broncoespasmo, incluidos asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardíaca sintomática, choque cardiogénico.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto


Farm. AMNERIS GATTI
DIRECTORA TÉCNICA
APOTEX S.A.


LEONARDO FULLONÉ
APODERADO
APOTEX S.A.



1600

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Al igual que con otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, este medicamento puede absorberse sistémicamente. Con la administración tópica, pueden ocurrir las mismas reacciones adversas que las informadas con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos.

El Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel debe usarse con precaución en pacientes con hipoglucemia espontánea o diabetes (especialmente, en aquellos con diabetes lábil) que reciben insulina o agentes hipoglucémicos orales. Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y los síntomas de hipoglucemia aguda.

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es volver a abrir el ángulo. Esto requiere constricción pupilar con un miótico. El Maleato de Timolol tiene poco o ningún efecto en la pupila. Cuando el Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel se usa para reducir la presión intraocular elevada en el glaucoma de ángulo cerrado, no debe usarse solo, sino con un miótico.

La insuficiencia cardíaca debe controlarse en forma adecuada antes de comenzar el tratamiento con Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca grave, deben controlarse los signos de insuficiencia cardíaca y la frecuencia del pulso.

Se han informado reacciones respiratorias y reacciones cardíacas, incluida la muerte debido a broncoespasmo en pacientes con asma y, rara vez, la muerte asociada con insuficiencia cardíaca, después de la administración de Maleato de Timolol solución oftálmica. Estas son también complicaciones potenciales del tratamiento con Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel.

Debido a los efectos potenciales de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran flujo sanguíneo cerebral bajo después del inicio del tratamiento con Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Endócrinas y del metabolismo

Tirotoxicosis

Los agentes β -adrenérgicos pueden enmascarar determinados signos clínicos de hipertiroidismo (p. ej.: taquicardia). Los pacientes de los que se sospecha que pueden desarrollar tirotoxicosis deben tratarse con cuidado, a fin de evitar la suspensión repentina de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos que podrían precipitar una tormenta tiroidea.

Inmunológicas

Riesgo de reacción anafiláctica

Mientras reciben betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden ser más resistentes al tratamiento de reacciones anafilácticas con las dosis habituales de epinefrina, ya que el Timolol puede bloquear el efecto beta-agonista de la epinefrina. En estos casos, deben considerarse alternativas a la epinefrina.

Oftalmológicas

Desprendimiento coroidal

Se ha informado desprendimiento coroidal con la administración de tratamientos que inhiben la secreción del humor acuoso (p. ej.: Timolol, acetazolamida o la combinación de ambos) después de procedimientos de filtración. El tratamiento de los ojos con desprendimiento coroidal crónico o recurrente debe incluir la suspensión de todas las formas de tratamiento con inhibidores de la secreción del humor acuoso y el tratamiento riguroso de la inflamación endógena.

Al igual que con el uso de otros medicamentos antiglaucoma, en algunos pacientes se ha informado disminución del grado de respuesta al Maleato de Timolol solución oftálmica después del tratamiento prolongado. Sin embargo, en estudios clínicos en los que se ha realizado seguimiento a 164 pacientes durante, al menos, 3 años, no se ha observado presión intraocular media después de la estabilización inicial.

Lentes de contacto

El conservante en el Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel es el bromuro de benzododecinio. Las lentes de contacto blandas pueden absorber este conservante, que es un compuesto de amonio cuaternario. No se han realizado estudios del Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel en pacientes con lentes de contacto. Sin embargo, en un estudio clínico, el tiempo requerido para eliminar el 50% de la solución formadora de gel del ojo fue de alrededor de 30 minutos.

Farm. AMNERIS GATTI
DIRECTORA TECNICA
APOTEX S.A.

LEONARDO FULLONE
APODERADO
APOTEX S.A.



1600

Neurológicas

Debilidad muscular

Se ha informado que el bloqueo con β -adrenérgicos aumenta la debilidad muscular consistente con determinados síntomas miasténicos (p. ej.: diplopía, ptosis y debilidad generalizada). Rara vez se ha informado que el Timolol aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con síntomas miasténicos.

Consideraciones perioperatorias

Cirugía mayor

La necesidad o la conveniencia de suspender los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de cirugías mayores es controversial. El bloqueo del receptor beta-adrenérgico afecta la capacidad del corazón de responder al estímulo del reflejo mediado beta-adrenérgicamente.

Esto puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes que reciben agentes bloqueadores beta-adrenérgicos han experimentado hipotensión prolongada grave durante la anestesia. También se ha informado dificultad para restablecer y mantener el latido cardíaco. Por estas razones, en pacientes que se someten a cirugía electiva, algunas autoridades recomiendan la suspensión gradual de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. De ser necesario durante la cirugía, los efectos de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos pueden revertirse administrando dosis suficientes de dichos agonistas, tales como isoproterenol, dopamina, dobutamina o levarterenol.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

No se ha estudiado el Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel en el embarazo de seres humanos. El uso de Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel requiere el análisis previo de los beneficios respecto de los posibles riesgos.

Mujeres lactantes

El Timolol es detectable en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves en bebés lactantes que presenta el Timolol, debe tomarse una decisión acerca de continuar la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, es posible que los índices de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos no reflejen los índices observados en la práctica, y no deben compararse con los índices de los estudios clínicos de otro medicamento. La información acerca de reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con medicamentos y para obtener índices aproximados.

Generalmente, el Maleato de Timolol solución oftálmica formadora de gel es bien tolerado. El síntoma más frecuente (6,0%) relacionado con el medicamento en los estudios clínicos originales para Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel fue visión borrosa transitoria, con una duración de entre 30 segundos y 5 minutos, después de la instilación.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con medicamentos posiblemente, probablemente o definitivamente se han producido con una frecuencia de, al menos, 1% en estudios clínicos controlados de tratamiento activo:


Oculares Escorzo y ardor, secreción, sensación de cuerpo extraño, picazón.

Las reacciones adversas informadas para el Maleato de Timolol, solución oftálmica son reacciones adversas potenciales para el Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel. Consulte la lista a continuación.

Organismo en general

Cefalea, astenia, fatiga/dolor de pecho.


Fern. AMNERIS GATTI
DIRECTORA TÉCNICA
APOTEX S.A.


LEONARDO FULLONE
APODERADO
APOTEX S.A.



1600

Cardiovasculares

Se ha informado empeoramiento o precipitación de determinados trastornos cardiovasculares, pulmonares y otros, probablemente relacionados con los efectos del beta-bloqueo sistémico (consulte **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Estos incluyen bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, palpitaciones, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos y, en pacientes diabéticos insulino-dependientes, rara vez se ha informado enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia.

Digestivas

Náuseas, diarrea, dispepsia, boca seca.

Hipersensibilidad

Signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluidas anafilaxis, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada.

Inmunológicas

Lupus sistémico eritematoso.

Integumentarias

Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis.

Sistema nervioso/Psiquiátricas

Mareos, depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de la memoria, aumento en los signos y los síntomas de miastenia gravis, parestesia.

Respiratorias

Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), insuficiencia respiratoria, disnea, tos.

Sentidos especiales

Signos y síntomas de irritación ocular, incluidos: escozor y ardor, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad corneal y sequedad ocular.

Trastornos visuales, incluidos: cambios refractivos (en algunos casos, debido a la suspensión del tratamiento miótico), diplopía, ptosis y desprendimiento coroidal después de la cirugía de filtración (consulte **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Tinnitus.

Urogenitales

Disminución del deseo sexual, enfermedad de Peyronie.

Relación causal desconocida

Se han informado las siguientes reacciones adversas, pero no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con maleato de timolol, solución oftálmica: edema macular quístico afáquico, congestión nasal, anorexia, efectos en el SNC (p. ej.: cambios en el comportamiento, incluidos confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, somnolencia y otros trastornos psíquicos), hipertensión, fibrosis retroperitoneal y pseudopéfigo.

Las reacciones adversas informadas en la experiencia clínica con maleato de timolol sistémico pueden considerarse como efectos secundarios potenciales del maleato de timolol oftálmico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones entre fármacos

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Los pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémicamente y Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel deberían estar bajo observación en caso de potenciales efectos aditivos sobre la presión intraocular o sobre los efectos sistémicos conocidos de los betabloqueantes (hipotensión y/o bradicardia). No se recomienda el uso concomitante de dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos.

Bloqueadores de canales de calcio o medicamentos que agotan la catecolamina

Existen posibilidades de efectos aditivos y desarrollo de hipotensión y/o bradicardia severa cuando se administra Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel junto con un bloqueador de canales de calcio oral o con medicamentos que agotan la catecolamina, como la reserpina.

Clonidina


Farm. ANNERIS GATTI
DIRECTORA TECNICA
APOTEX S.A.


LEONARDO FULLONE
APODERADO
APOTEX S.A.



1600

Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión de rebote que puede ocurrir después de la suspensión de clonidina. Si se administran ambos medicamentos al mismo tiempo, se deben suspender los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos varios días antes del retiro gradual de la clonidina. Si se reemplaza la clonidina por un tratamiento con β -bloqueantes, se debe retrasar el uso de los agentes bloqueadores β -adrenérgicos durante varios días, luego de finalizado el tratamiento con clonidina.

Epinefrina

Si bien el Maleato de Timolol tiene poco o ningún efecto en el tamaño de la pupila, cuando se lo usa solo, ocasionalmente se han registrado casos de midriasis causados por el tratamiento concomitante con epinefrina.

El potencial de midriasis también existe debido al tratamiento concomitante con maleato de timolol, solución oftálmica formadora de gel y epinefrina.

Quinidina

Se han informado casos de betabloqueo sistémico potenciado (p. ej.: frecuencia cardíaca disminuida, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (p. ej.: quinidina, SSRI) y Timolol.

Interacciones entre medicamentos y plantas medicinales

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorios

Pruebas clínicas de laboratorio

Rara vez se han asociado cambios clínicamente importantes en los parámetros estándar de laboratorio con la administración de Maleato de Timolol sistémico. Se han producido leves aumentos en el nivel de nitrógeno ureico en sangre, potasio en suero, ácido úrico en suero y triglicéridos, y leves disminuciones en hemoglobina, hematocrito y colesterol, pero no fueron progresivos ni se asociaron con manifestaciones clínicas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual es una gota de APOTIMOP® GEL 0,50% (Maleato de Timolol, solución oftálmica formadora de gel) en los ojos afectados, una vez al día.

Girar el envase cerrado hacia abajo y agitar una vez antes de cada uso. No es necesario agitarlo más de una vez.

Si es necesario, se puede realizar un tratamiento concomitante con mióticos, epinefrina e inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados sistemáticamente con APOTIMOP® GEL.

Deben administrarse otros medicamentos tópicos, al menos, 10 minutos antes del APOTIMOP®GEL.

Cómo pasar a un paciente de otro tratamiento

Cuando un paciente pasa del APOTIMOP® (Maleato de Timolol, solución oftálmica) al APOTIMOP® GEL, se debe suspender el tratamiento con APOTIMOP®, después de la administración correcta un día, y empezar con la misma concentración de APOTIMOP® GEL al día siguiente.

Cuando un paciente pasa de otro agente bloqueador beta-adrenérgico tópico oftalmológico, se debe suspender el tratamiento con ese agente, después de la dosis correcta un día, y comenzar el tratamiento al día siguiente con una gota de APOTIMOP® GEL 0,50% en los ojos afectados.

Cuando se pasa a un paciente de un único agente antiglaucoma, distinto del agente bloqueador beta-adrenérgico tópico oftalmológico, se debe continuar con el agente y agregar una gota de APOTIMOP® GEL 0,50% en cada ojo afectado una vez al día. Al día siguiente, se debe suspender el agente antiglaucoma usado anteriormente y continuar con APOTIMOP® GEL 0,50%.

Omisión de la dosis

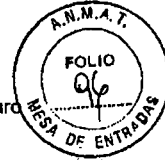
Si se omite una dosis, debe aplicarse lo antes posible. Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente dosis, se debe saltar la dosis omitida y tomar la siguiente como se haría habitualmente.

SOBREDOSIS

Se han informado casos de sobredosis involuntaria con Maleato de Timolol, solución oftálmica, con efectos sistémicos similares a aquellos observados con los agentes bloqueadores beta-

Farm. AMNERIS GATTI
DIRECTORA TECNICA
APOTEX S.A.

LEONARDO FULLONE
ARODERADO
APOTEX S.A.



1600

adrenérgicos. Por ejemplo: mareos, cefalea, falta de aliento, bradicardia, broncoespasmos y paro cardíaco (consulte también REACCIONES ADVERSAS).

Se deben considerar las siguientes medidas terapéuticas adicionales:

Lavado gástrico: Si se ingirió el medicamento. Diferentes estudios han demostrado que el Timolol no se dializa fácilmente.

Bradicardia sintomática: Se debe usar sulfato de atropina intravenoso en una dosis de 0,25 a 2 mg para inducir el bloqueo vagal. Si la bradicardia persiste, se debe administrar clorhidrato de isoproterenol por vía intravenosa de manera cautelosa. En casos refractarios, se puede optar por un marcapasos cardíaco transvenoso.

Hipotensión: Se debe usar un tratamiento con medicamentos simpaticomiméticos, como dopamina, dobutamina o levarterenol. En casos refractarios, el clorhidrato de glucagon ha demostrado ser útil.

Broncoespasmo: Se debe usar clorhidrato de isoproterenol. Se puede considerar un tratamiento adicional con aminofilina.

Insuficiencia cardíaca aguda: Deben iniciarse inmediatamente tratamientos convencionales con digitalis, diuréticos y oxígeno. En casos refractarios, se sugiere el uso de aminofilina intravenosa. Además, de ser necesario, se puede administrar clorhidrato de glucagon que ha demostrado ser efectivo.

Bloqueo cardíaco (de segundo o tercer grado): Se debe usar clorhidrato de isoproterenol o un marcapasos cardíaco transvenoso.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330160

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz y el congelamiento. Una vez abierto el envase, desechar después de 28 días.

PRESENTACIONES

1 Frasco plástico con pico gotero conteniendo 5 ml de solución.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 380 Elgin Mills Road East - Richmond Hill - Ontario- Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la última revisión:

Farm. AMNERIS GATTI
DIRECTORA TÉCNICA
APOTEX S.A.

LEONARDO EULLONE
APODERADO
APOTEX S.A.

APOTIMOP® GEL
TIMOLOL 0,5%
Solución Oftálmica Estéril
5 ml



1600

Venta Bajo Receta
Industria Canadiense

Fórmula:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene:

Timolol (como Timolol Maleato).....5,00 mg

Excipientes: Goma Gellan; Manitol; Trometamina; Bromuro de Benzodocidenium; Agua para inyectables c.s.p.

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Almacenar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz y el congelamiento. Una vez abierto el envase, desechar después de 28 días.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. 380 Elgin Mills Road East – Richmond Hill - Ontario- Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013401-12-2

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1600, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: APOTIMOP GEL.

Nombre/s genérico/s: TIMOLOL MALEATO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 380 ELGIN MILLS ROAD EAST, ONTARIO, CANADÁ.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): CANADA.

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



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

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: APOTIMOP GEL.

Clasificación ATC: S01ED01.

Indicación/es autorizada/s: SE INDICA PARA LA REDUCCION DE LA PRESION INTRAOCULAR ELEVADA. EN ESTUDIOS CLINICOS, SE HA DEMOSTRADO QUE REDUCE LA PRESION INTRAOCULAR EN PACIENTES CON GLAUCOMA CRONICO DE ANGULO ABIERTO, PACIENTES CON HIPERTENSON OCULAR, PACIENTES AFAQUICOS CON GLAUCOMA, INCLUIDOS AQUELLOS QUE USAN LENTES DE CONTACTO, PACIENTES CON ANGULO ESTRECHOS Y ANTECEDENTES DE CIERRE DE ANGULO ESTRECHO ESPONTANEO O INDUCIDO IATROGENICAMENTE EN EL OJO OPUESTO, EN QUIENES ES NECESARIO REDUCIR LA PRESION INTRAOCULAR.

Concentración/es: 5 mg / ml de TIMOLOL (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TIMOLOL (COMO MALEATO) 5 mg / ml.

Excipientes: TROMETAMINA 1.80 mg, MANITOL 41 mg, GOMA GELLAN 6.50 mg, BROMURO BENZODODECINIUM 0.12 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ml

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTÁLMICA.

Envase/s Primario/s: FCO. PLASTICO C/PICO GOTERO.



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

Presentación: 1 FRASCO CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO CON 5 ml DE SOLUCIÓN.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C, PROTEGER DE LA LUZ, NO CONGELAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 380 ELGIN MILLS ROAD EAST, ONTARIO, CANADÁ.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): CANADA.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° **57051**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 12 MAR 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1600**

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