



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

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

DISPOSICIÓN Nº

4086

BUENOS AIRES, 21 MAY 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008366-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TIMED D / DORZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: COLIRIO, DORZOLAMIDA CLORHIDRATO 2.0 g / 100 ml - TIMOLOL MALEATO 0.5 g / 100 ml, aprobada por Certificado Nº 48.550.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

MA



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

DISPOSICIÓN Nº 4086

Que a fojas 204 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 rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TIMED D / DORZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma farmacéutica y concentración: COLIRIO, DORZOLAMIDA CLORHIDRATO 2.0 g / 100 ml - TIMOLOL MALEATO 0.5 g / 100 ml, aprobada por Certificado Nº 48.550 y Disposición Nº 1558/00, propiedad de la firma BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 150, 151, 203 para los rótulos, de fojas 152 a 184, para los prospectos y de fojas 185 a 202, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1558/00 los rótulos autorizados por las fojas 150, los prospectos autorizados por las fojas 152 a 162 y la información para el



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

DISPOSICIÓN Nº 4086

paciente autorizada por las fojas 185 a 190, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.550 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008366-14-6

DISPOSICIÓN Nº 4086

mb MA

Rg.

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador 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°.....**4086**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.550 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TIMED D / DORZOLAMIDA - TIMOLOL,  
Forma farmacéutica y concentración: COLIRIO, DORZOLAMIDA CLORHIDRATO 2.0 g / 100 ml - TIMOLOL MALEATO 0.5 g / 100 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1558/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008730-99-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos	Anexo de Disposición N° 1558/00.	Rótulos de fs. 150, 151, 203, corresponde desglosar de fs. 150. Prospectos de fs. 152 a 184, corresponde desglosar de fs. 152 a 162.
Información para el paciente.	-----	Información para el paciente de fs. 185 a 202, corresponde desglosar de fs. 185 a 190.-

Handwritten signature and initials (LM) at the bottom left of the page.



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 48.550 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **21 MAY 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-008366-14-6

DISPOSICIÓN N° **4086**

mb

MM

Re

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

4088

21 MAY 2015



Timed D / Dorzolamida- Timolol  
Bausch & Lomb Argentina S.R.L.

Proyecto de Información para el paciente  
Cert. N°48.550

## TIMED D

DORZOLAMIDA 2 G/100 ML / TIMOLOL 0,5 G/100 ML

Solución oftálmica

Industria Argentina

Venta bajo receta

### LEA TODO EL PROSPECTO ANTES DE COMENZAR A UTILIZAR EL MEDICAMENTO

Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.  
Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a Usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

### ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA TIMED D?

Timed D es un medicamento compuesto por Timolol 0,5 g/100 ml y Dorzolamida 2 g/100 ml. La combinación de un beta-bloqueante y un inhibidor de la anhidrasa carbónica reducen la presión intraocular en formas diferentes.

Además contiene como excipientes: Fosfato monopotásico, Metilcicloheptaamilosa, Cloruro de benzalconio, Acido hialurónico sal sódica, Solución de Hidróxido de Sodio 10N y Agua destilada estéril.

### ¿PARA QUE ME RECETÓ EL MEDICO TIMED D?

TIMED D se utiliza para reducir la presión intraocular, en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

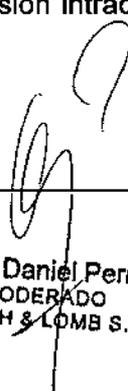
TIMED D es un medicamento que disminuye la presión intraocular en personas con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Se utiliza cuando los medicamentos oftálmicos beta bloqueantes solos no son adecuados para controlar la presión intraocular.

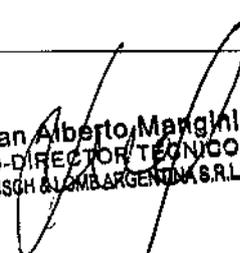
### ¿QUÉ DEBO SABER DE LA PRESIÓN OCULAR?

Aquellas personas con glaucoma ángulo abierto o hipertensión ocular poseen presión en uno o los dos ojos demasiado elevada para ellos. La elevada presión intraocular en el ojo puede dañar el nervio óptico. Esto puede llevar a la pérdida de la visión y posible ceguera. Estos generalmente son unos de los síntomas que pueden decirnos si hay presión intraocular. El médico necesitará examinar los ojos para poder determinarlo. De tener presión intraocular alta, usted necesitará que controlen su presión y sus ojos regularmente.

Fecha de revisión: Febrero 2014  
CONFIDENCIAL

Página 1 de 6

  
Orlando Daniel Perretta  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

  
Juan Alberto Manghi  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.

MA

## ¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE UTILIZAR TIMED D?

No utilice TIMED D si padece:

- Asma bronquial,
- Antecedentes de asma bronquial,
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa,
- Sinus bradicardia,
- Bloqueo atrio-ventricular de segundo o tercer grado,
- Insuficiencia cardíaca sintomática,
- Shock cardiogénico,
- Alergia a alguno de los componentes de este producto.

Ante la duda sobre si puede o no utilizar este medicamento, consulte con su médico.

## ¿QUE DEBO INFORMAR AL MÉDICO ANTES DE UTILIZAR ESTA MÉDICACION O DURANTE?

- Si usted está embarazada o tiene planes de estarlo.
- Si usted está amamantando o tiene planes de amamantar.
- Todo problema médico que usted padezca en el presente o haya tenido, en particular, problemas del corazón o respiratorios, incluyendo asma.
- Si usted padece o padeció problemas de riñones o hígado.
- Si usted padece diabetes, problemas de tiroides o debilidad muscular.
- Sobre los medicamentos que esté tomando o que piensa tomar, incluso aquellos que se adquieren sin receta.
- Sobre alergias, incluyendo alergias a cualquier medicamento, especialmente las drogas sulfa.
- Si usted desarrolla una infección ocular, se le inflamara o enrojeciera el ojo o el párpado, recibe una herida ocular, o desarrolla nuevos o empeora algún síntoma ocular.
- Si planea someterse a algún tipo de cirugía.

### Uso en niños.

El uso de este medicamento en niños es limitado.

No se aconseja el uso en niños menores de 2 años. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

### Uso en personas mayores de 65 años.

No se necesita modificar la dosis para personas mayores.

### Embarazo.

Informe a su médico si Ud. está o desea quedar embarazada.

Su médico decidirá si debe utilizar TIMED D.

### Lactancia.

No utilice TIMED D durante la lactancia.  
Si desea amamantar, consulte con su médico.



## ¿Puedo utilizar TIMED D junto con otros medicamentos?

Se debe informar al médico o farmacéutico sobre las drogas que esté consumiendo o las que planea utilizar. Esto incluye otras gotas oculares y medicamentos adquiridos sin prescripción. Esto es particularmente importante si usted está usando medicamentos para bajar la presión sanguínea o para tratar enfermedades del corazón, o si está tomando grandes dosis de aspirina.

También deberá consultar con el médico sobre el uso de TIMED D en caso de estar utilizando:

- Inhibidores anhidrasa carbónicos orales (por ejemplo acetazolamida)
- Beta bloqueantes orales (por ejemplo, propranolol)
- Antagonistas de calcio (por ejemplo, nifedipina)
- Agentes de depleción de catecolamina (por ejemplo reserpina)
- Digitálicos en combinación con antagonistas de calcio
- Quinidina
- Clonidina
- Epinefrina inyectable
- SSRI

Su médico o farmacéutico le podrá indicar si alguna de las drogas que usted está utilizando está en la lista antes mencionada.

## ¿CÓMO DEBO UTILIZAR TIMED D?

Use TIMED D tal como se lo ha recomendado su médico. Si no está seguro, consúltelo con su médico o su farmacéutico.

La posología es de una gota de Timed D en el ojo afectado dos veces por día.

### Instrucciones para su Uso.

Por favor seguir estas instrucciones cuidadosamente al utilizar Timed D.  
Utilice la solución según lo prescripto por el médico.

De utilizar otra medicación oftálmica tópica, éstas deberán administrarse por lo menos 10 minutos antes o después de la solución oftálmica Timed D.

1. Lavarse las manos antes de cada uso.
2. Para abrir la botella, quitar el precinto y desenroscar la tapa girando en sentido de las agujas del reloj. Coloque su cabeza hacia atrás y forme un bolsillo entre su párpado y el ojo tirando levemente del párpado hacia abajo.
3. Invierta la botella e instile las gotas según indicación médica.

**NO DEBE TOCAR EL OJO O PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO. LOS MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS, DE NO SER MANIPULADOS EN FORMA ADECUADA, PUEDEN CONTAMINARSE CON BACTERIAS QUE CAUSAN INFECCIONES OCULARES. SERIO DAÑO OCULAR Y LA CONSECUENTE PÉRDIDA DE LA VISIÓN PUEDEN RESULTAR DEL USO DE MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS CONTAMINADOS. SI PIENSA QUE SU MEDICACIÓN PUEDE ESTAR CONTAMINADA,**



O SI DESARROLLARA UNA INFECCIÓN OCULAR, CONTACTE A SU MÉDICO EN FORMA INMEDIATA CON RESPECTO A CONTINUAR CON EL USO DE ESTA BOTELLA.

4. Repita los pasos 2 y 3 con el otro ojo en caso de ser prescripto por su médico.
5. Volver a colocar la tapa en la botella y cerrar.

### ¿QUE EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN OCURRIR CON TIMED D?

Los efectos no deseados que se reportaron con mayor frecuencia fueron anomalías en el gusto (amargo, agrio o sabor poco común) o quemazón ocular y/o urticaria en hasta el 30% de los pacientes. Hiperemia conjuntival, visión borrosa, keratitis punzante superficial o picazón en los ojos fueron reportadas entre el 5-15% de los pacientes.

Se reportaron los siguientes eventos adversos en el 1-5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión nublada, descarga conjuntival, edema conjuntival, folículos conjuntivales, inyección conjuntival, conjuntivitis, erosión de la córnea, manchas en la córnea, opacidad de lentes cortical, tos, mareos, sequedad ocular, dispepsia, impurezas del ojo, descarga ocular, dolor ocular, lágrimas, edema de párpado, eritema de párpado, exudación/ escamas del párpado, dolor del párpado o incomodidad, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, influenza, coloración del núcleo de la lente, opacidad de la lente, náusea, opacidad de la lente nuclear, faringitis, catarata post-subcapsular, sinusitis, infección respiratoria de vías superiores, infección urinaria, defecto del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos han sucedido con poca incidencia (<1%) durante estudios clínicos o se han reportado durante el uso de la solución oftálmica Timed D en práctica clínica donde se han informado estos eventos en forma voluntaria de una población de tamaño desconocido y en la cual no se puede determinar con precisión la frecuencia de lo sucedido. Se han elegido en base a factores tales como seriedad, frecuencia con la que fueron reportadas, conexión casual posible con la solución oftálmica Timed D, o una combinación de estos factores: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular, dolor pectoral, desprendimiento coroidal después de una cirugía de filtración, depresión, diarrea, sequedad en la boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto del miocardio, congestión nasal, síndrome Steve- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Otras reacciones adversas que se han reportado son:

*Dorzolamida:*

*Hipersensibilidad/ Alergia a la Dorzolamida:* Signos y síntomas de reacciones locales que incluyen reacciones de los párpados y reacciones alérgicas sistémicas: angioedema, bronco espasmo, pruritos, urticaria;

*Corporal:* Astenia/ Fatiga;

*Piel/ Membranas Mucosas:* dermatitis de contacto, epistaxis, irritación en la garganta;

*Sentidos Especiales:* costra en lo párpados, signos y síntomas de reacción alérgica ocular, y miopía transitoria.

*Timolol (administración ocular):*

**Corporal:** Astenia/ Fatiga;

**Cardiovascular:** Arritmia, síncope, isquemia cerebral, deterioro de angina pectoral, palpitaciones, paro cardíaco, edema pulmonar, edema, claudicación, fenómeno Raynaud's, y pies y manos frías;

**Digestivas:** Anorexia;

**Inmunológicas:** lupus eritematoso sistémico;

**Sistema Nervioso/ Psiquiátrico:** Aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, somnolencia, insomnio, pesadillas, cambios en el comportamiento y alteraciones de la psiquis y cambios que incluyen confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, y pérdida de la memoria;

**Piel:** Alopecia, erupción psoriasiforme, o exacerbación de psoriasis;

**Hipersensibilidad:** signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, que incluyen anafilaxis, angioedema, urticaria, y erupciones localizadas y generales;

**Respiratorias:** Bronco espasmo (especialmente en pacientes con enfermedad broncoespástica previa);

**Endocrina:** Síntomas enmascarados de hipoglucemia en pacientes diabéticos;

**Sentidos Especiales:** ptosis, sensibilidad de la córnea disminuida, edema macular quístico, alteraciones de la visión, que incluyen cambios refractivos y diplopía, pseudo penfigoide y tinitas;

**Urogenital:** fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia y enfermedad de Peyronie's.

Los siguientes efectos adversos adicionales se han reportado en experiencia clínica con Timolol Maleato ORAL, y otros agentes beta-bloqueantes ORALES y pueden ser considerados efectos potenciales del Timolol Maleato Oftálmico:

**Alérgicos:** erupción eritematosa, fiebre combinada con dolor de garganta, laringo-espasmo con dificultad respiratoria;

**Corporal:** Dolor en las extremidades, disminución a la tolerancia de la actividad física, pérdida de peso;

**Cardiovascular:** Deterioro de la insuficiencia arterial, vasodilatación;

**Digestivos:** dolor gastrointestinal, hepatomegalia, trombosis arterial mesentérica, colitis isquémica;

**Hematológicas:** No-trombocitopenia púrpura; trombocitopenia púrpura, agranulocitosis;

**Endocrina:** Hiperglucemia, hipoglucemia;

**Piel:** Pruritos, irritación de la piel, aumento de la pigmentación, sudor;

**Músculo esquelético:** Artralgia;

**Sistema Nervioso/ Psiquiátrico:** Vértigo, debilidad local, disminución de la concentración, depresión mental reversible progresiva a catatonia/ síndrome reversible agudo caracterizado por desorientación de



tiempo y lugar, labilidad emocional, centro nervioso sensorial levemente disminuido, y disminución del desempeño en la neurosicométrica;

*Respiratoria:* Estertores, obstrucción bronquial;

*Urogenital:* dificultades urinarias.

#### **Uso de lentes de contacto.**

Timed D contiene cloruro de benzalconio como conservante (0,75 mg / ml), que puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y puede decolorarlas.

Las lentes de contacto deben ser removidas antes de usar Timed D y pueden ser reinsertadas 15 minutos después de la administración.

Se ha reportado que el cloruro de benzalconio causa irritación ocular, ojos secos y puede afectar a la superficie de la córnea.

Timed D debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea puede verse comprometida. Adicionalmente, se requiere monitoreo de pacientes en el uso prolongado.

#### **¿QUE DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

Si aplica varias gotas en su ojo o ingiere accidentalmente el contenido, los efectos que se pueden producir son, entre otros: mareos, dolor de cabeza, dificultad al respirar, broncoespasmo.

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) 4 654-6648 / 4 658-7777

#### **¿CÓMO Y DÓNDE DEBO GUARDAR EL MEDICAMENTO?**

Conservar en sitio fresco (Temperatura entre 15 y 30°C. Al abrigo de la luz

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234 "

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 48.550

#### **BAUSCH AND LOMB ARGENTINA S.R.L.**

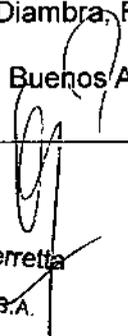
Avda. Pueyrredón 1716 Piso 3A - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

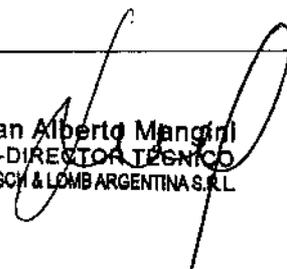
Directora Técnica: Vanesa Diambra, Farmacéutica

Elaborado en Carhué 1096. Buenos Aires. Argentina

Fecha de revisión: Febrero 2014  
CONFIDENCIAL

Página 6 de 6

  
Orlando Daniel Perretta  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

  
Juan Alberto Mangini  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



## TIMED D

DORZOLAMIDA 2 G/100 ML / TIMOLOL 0,5 G/100 ML

Solución oftálmica

Industria Argentina

Venta bajo receta

### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:

Dorzolamida (como Clorhidrato)	2 g
Timolol (como Maleato)	0,5 g
Fosfato monopotásico	0,163 g
Metilcicloheptaamilosa	7,700 g
Cloruro de benzalconio	0,0075 g
Acido hialurónico sal sódica	0,150 g
Solución de Hidróxido de Sodio 10N	c.s.p. ajustar pH
Agua destilada estéril	c.s.p. 100 ml

### ACCION FARMACOLÓGICA

Antiglaucomatoso. Código ATC S01E

### INDICACIONES

La solución oftálmica Timed D está indicada para disminuir la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que puedan responder en forma satisfactoria a los beta-bloqueantes (y no pudieron alcanzar la Presión Intraocular [PIO] determinada como objetivo después de múltiples mediciones en el tiempo).

La disminución de la PIO con la solución oftálmica Timed D fue ligeramente menor que aquella que se observó en la administración concomitante de Timolol 0.5% dos veces por día y Dorzolamida 2.0% tres veces por día (ver **Estudios Clínicos**).

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

#### Farmacocinética

#### Dorzolamida clorhidrato

Cuando se aplica en forma tópica, Dorzolamida alcanza la circulación sistémica. Para evaluar el potencial para la inhibición sistémica de la anhidrasa carbónica, después de la administración tópica, se

midieron las concentraciones de droga y metabolitos en RBCs y la inhibición del plasma y anhidrasa carbónica en RBCs. La Dorzolamida se acumula en RBCs durante una dosis crónica como resultado de la unión con CA-II. La droga de origen forma un metabolito des-etilado único, que inhibe CA-II con menos potencia que la droga de origen, pero también inhibe la CA-I. El metabolito también se acumula en RBCs donde se une principalmente a CA-I. Las concentraciones de plasma de Dorzolamida y metabolitos se encuentran en general por debajo del límite de prueba de cuantificación 15 nM. La Dorzolamida se une en forma moderada a las proteínas del plasma (aproximadamente 33%). Dorzolamida se excreta principalmente sin cambios en la orina; el metabolito también se excreta en la orina. Una vez que se interrumpe la dosificación, la Dorzolamida desaparece del RBCs en forma no lineal, dando como resultado una rápida disminución de la concentración inicial de la droga, seguida de una fase de eliminación más lenta con una vida media de alrededor de cuatro meses.

Para simular la exposición sistémica después de una administración ocular tópica prolongada, Dorzolamida fue administrada vía oral a ocho sujetos saludables por un período de hasta 20 semanas. La dosis oral de 2 mg dos veces al día se aproxima a la cantidad de droga que se recibe con una administración tópica ocular de Dorzolamida 2% tres veces por día. Se logró una situación estable dentro de las 8 semanas. La inhibición de CA-II y las actividades de anhidrasa carbónica total estaban por debajo del grado de inhibición que se anticipa necesario para un efecto farmacológico en la función renal y la respiración en individuos saludables.

#### Timolol Maleato.

En un estudio de concentraciones de la droga en el plasma en seis sujetos, la exposición sistémica a Timolol se determinó con una administración tópica de dos veces por día de la Solución Oftálmica Timolol Maleato 0.5%. El pico medio de concentración en plasma después de una dosis por la mañana fue de 0.46 ng/ml.

#### Estudios Clínicos.

Se realizaron estudios clínicos de 3 a 15 meses de duración para comparar el efecto de reducción de la PIO en el transcurso del día de la administración de la solución oftálmica Timed D dos veces por día (una dosis a la mañana y otra a la noche) en forma individual o concomitante con Timolol 0.5% (dos veces por día) y Dorzolamida 2.0% (dos veces por día y tres veces por día). El efecto de disminución de la PIO con la solución oftálmica Timed D dos veces por día fue mayor (1-3 mm Hg) que el de la mono terapia ya sea con Dorzolamida 2.0% tres veces por día o Timolol 0.5% dos veces por día. El efecto de disminución de la PIO de la solución oftálmica Timed D dos veces por día fue de aproximadamente 1 mm Hg menos que en la terapia concomitante con Dorzolamida 2.0% tres veces por día y Timolol 0.5% dos veces por día. Se realizaron extensiones de dos estudios abiertos por un período de hasta 12 meses. Durante este período, el efecto de disminución de la PIO con la solución oftálmica Timed D dos veces por día fue consistente durante los dos meses del período de seguimiento.

#### Farmacodinamia

La solución oftálmica Timed D está conformada por dos componentes: Clorhidrato de Dorzolamida y Timolol Maleato. Cada uno de estos dos componentes disminuye la presión intraocular elevada, esté o no asociada con glaucoma, al reducir la secreción del humor acuoso. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogénesis de daño del nervio ocular y pérdida del campo visual causada por glaucoma. Cuanto más alto el nivel de presión intraocular, mayor la posibilidad de pérdida de campo visual causada por glaucoma y de daño del nervio óptico.

El Clorhidrato de Dorzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica II. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción del humor acuoso, posiblemente disminuyendo la formación de iones bicarbonatos con la consiguiente disminución en el transporte de

sodio y de fluido. Timolol Maleato es un agente bloqueante adrenérgico beta<sub>1</sub> y un beta<sub>2</sub> (no selectivo) que no posee acción simpaticomimética intrínseca significativa, depresor del miocardio directo o actividad de anestésico local (estabilizante de membrana celular). El efecto combinado de estos dos agentes administrados como solución oftálmica Timed D dos veces al día resulta en reducción adicional de la presión ocular comparada con cualquiera de estos componentes administrados por separado, pero la disminución no es tanta como cuando se administran de manera concomitante Dorzolamida tres veces al día y Timolol dos veces al día. (Ver **Estudios Clínicos**)

## POSOLOGÍA /MODO DE ADMINISTRACION

La posología es de una gota de la solución oftálmica Timed D en el ojo afectado dos veces por día. De utilizarse más de un medicamento oftálmico tópico, éstos deberán administrarse con por lo menos diez minutos de diferencia (ver también **PRECAUCIONES, Interacciones con medicamentos**).

### Instrucciones para su Uso.

Por favor seguir estas instrucciones cuidadosamente al utilizar la solución Oftálmica Timed D. Utilice la solución según lo prescripto por el médico.

1. Lavarse las manos antes de cada uso.
2. Para abrir la botella, quitar el precinto y desenroscar la tapa girando en sentido de las agujas del reloj. Coloque su cabeza hacia atrás y forme un bolsillo entre su párpado y el ojo tirando levemente del párpado hacia abajo.
3. Invierta la botella e instile las gotas según indicación médica.

NO DEBE TOCAR EL OJO O PÁRPADO CON LA PUNTA DEL GOTERO. LOS MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS, DE NO SER MANIPULADOS EN FORMA ADECUADA, PUEDEN CONTAMINARSE CON BACTERIAS QUE CAUSAN INFECCIONES OCULARES. SERIO DAÑO OCULAR Y LA CONSECUENTE PÉRDIDA DE LA VISIÓN PUEDEN RESULTAR DEL USO DE MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS CONTAMINADOS. SI PIENSA QUE SU MEDICACIÓN PUEDE ESTAR CONTAMINADA, O SI DESARROLLARA UNA INFECCIÓN OCULAR, CONTACTE A SU MÉDICO EN FORMA INMEDIATA CON RESPECTO A CONTINUAR CON EL USO DE ESTA BOTELLA.

4. Repita los pasos 2 y 3 con el otro ojo en caso de ser prescripto por el doctor.
5. Volver a colocar la tapa en la botella y cerrar.

## CONTRAINDICACIONES

La solución oftálmica Timed D está contraindicada en pacientes con:

- (1) asma bronquial,
- (2) antecedentes de asma bronquial,
- (3) enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (ver **ADVERTENCIAS**),
- (4) sinus bradicardia,
- (5) bloqueo atrio-ventricular de segundo o tercer grado;
- (6) insuficiencia cardíaca sintomática (ver **ADVERTENCIAS**);
- (7) shock cardiogénico;
- (8) hipersensibilidad a alguno de los componentes de este producto.



## PRECAUCIONES

### General

La Dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal severa (Clereance de Creatinina <30 ml/min.). Debido a que la Dorzolamida y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones, la solución oftálmica Timed D no se recomienda en dichos pacientes.

La Dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto, debe ser utilizada con cuidado en dichos pacientes.

Mientras se administran beta bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia ó con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a desafíos repetidamente accidentales, diagnósticos o terapéuticos, con dichos alérgenos. Dichos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

En estudios clínicos, los efectos adversos oculares, principalmente conjuntivitis y reacciones del párpado, fueron reportados con la administración crónica de la solución oftálmica Timed D. Muchas de estas reacciones tenían la apariencia clínica y el curso de un tipo de reacción alérgica que se resolvía una vez discontinuada la terapia con la droga. De observarse esas reacciones, la solución oftálmica Timed D se deberá discontinuar y evaluar al paciente antes de considerar reiniciar el tratamiento. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

El manejo de pacientes con glaucoma de ángulo cerrado agudo requiere intervenciones terapéuticas, además de agentes hipotensores oculares. La solución oftálmica Timed D no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Se ha reportado desprendimiento coroidal después de procedimientos de filtración con la administración de la terapia acuosa inhibidora (por ejemplo, Timolol). Se ha reportado que los bloqueantes beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con ciertos síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad en general). Se ha reportado que Timolol rara vez incrementa la debilidad muscular en pacientes con miastenia grave o síntomas de miastenia. Se han informado casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de envases multi-dosis de productos oftálmicos tópicos. Estos envases han sido accidentalmente contaminados por pacientes que, en la mayoría de los casos, tienen una enfermedad de la córnea concurrente o una interrupción de la superficie ocular epitelial.

Existe un aumento en el potencial para desarrollar edema corneal en pacientes con recuento de células endoteliales bajas. Se debe prestar atención al prescribir la solución oftálmica Timed D a este grupo de pacientes.

### Interacciones con medicamentos.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: Hay posibilidades de un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de anhidrasa carbónica en pacientes que reciben en forma oral un inhibidor de anhidrasa carbónica y la solución oftálmica de Timed D. No se recomienda la administración concomitante de la solución oftálmica Timed D e inhibidores anhidrasa carbónica.

Alteraciones Ácido- base: Si bien no se han reportado alteraciones de ácido-base y electrolito en ensayos clínicos con la solución oftálmica de Dorzolamida Clorhidrato; estas alteraciones han sido informadas con inhibidores de anhidrasa carbónica y en algunos casos, han resultado en interacciones medicamentosas (por ejemplo toxicidad asociada con terapia de alta dosis de silicilato). Por lo tanto, la posibilidad de interacción medicamentosa debe ser considerada en pacientes que reciben la solución oftálmica Timed D.

Agentes bloqueantes beta adrenérgicos: Se deberá observar a los pacientes que reciban un agente betabloqueante en forma oral y la solución oftálmica Timed D para detectar potenciales efectos aditivos

de los beta bloqueantes, tanto sistémicos como en la presión intraocular. No se recomienda el uso concomitante de agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos.

**Antagonistas de Calcio:** Se debe tener especial precaución en la co-administración de agentes bloqueantes beta adrenérgicos, tales como la solución oftálmica Timed D, y antagonistas orales o intravenosos por posibles alteraciones en la conducción atrio-ventricular, insuficiencia de ventrículo izquierdo, e hipotensión. En pacientes con función cardíaca insuficiente, se debe evitar la co-administración.

**Agentes que favorecen la disminución de eliminación de catecolaminas:** Se debe observar atentamente cuando se administra un beta bloqueante a aquellos pacientes que reciben agentes que favorecen la disminución de eliminación de catecolaminas como reserpina, por posibles efectos aditivos y la producción de hipotensión y/ o marcada bradicardia, que puede resultar en vértigo, síncope o hipotensión postural.

**Antagonistas digitálicos y de calcio:** El uso concomitante de agentes beta bloqueantes con antagonistas digitálicos y de calcio puede tener efectos aditivos al prolongar el tiempo de conducción atrio-ventricular.

**Inhibidores CYP2D6:** Se ha reportado un sistema de beta bloqueo (por ejemplo disminución de ritmo cardíaco, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (por ejemplo quinidina, SSRIs) y Timolol.

**Clonidina:** Un agente beta bloqueante oral puede exacerbar el rebote de hipertensión que puede seguir al retiro de clonidina. No se han reportado exacerbaciones de rebote e hipertensión con soluciones oftálmicas de Timolol Maleato.

**Epinefrina inyectable:** (ver PRECAUCIONES, General)

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Incidencia sobre la Fertilidad.**

En un estudio de dos años con Clorhidrato de Dorzolamida administrada en forma oral a ratas Sprague-Dawley machos y hembras, se observaron papilomas de la vejiga urinaria en ratas machos en la dosis más alta del grupo de 20 mg/kg/día (250 veces la dosis humana oftálmica recomendada para los humanos).

Los papilomas no se observaron en ratas a las que se les dieron dosis orales equivalentes a aproximadamente 12 veces la dosis oftálmica recomendada para los humanos. No se observaron tumores como consecuencia del tratamiento en un estudio de 21 meses en ratones macho y hembras a los que se les dieron dosis orales de hasta 75 mg/kg/día (~ 900 veces la dosis oftálmica humana recomendada). El aumento de incidencia de papilomas en la vejiga urinaria que se observó en ratas macho con la dosis más alta es un efecto de los inhibidores de anhidrasa carbónica en ratas. Las ratas son particularmente propensas a desarrollar papilomas en respuesta a cuerpos extraños, a compuestos que causan cristaluria, y a diversas sales sódicas.

No se observaron cambios en el urotelio de la vejiga en perros que recibieron una dosis oral de Clorhidrato de Dorzolamida durante un año a 2 mg/kg/día (25 veces la dosis oftálmica recomendada para humanos) o en monos que recibieron una dosis tópica en el ojo a 0.4 mg/kg/ día (~ 5 veces la dosis oftálmica recomendada para humanos) durante un año.

En un estudio de dos años de Timolol Maleato administrado vía oral a ratas, hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenal en ratas macho a las que se les administró 300 mg/kg/ día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica después de la dosis oftálmica humana recomendada). Diferencias similares no se observaron en ratas a las que les



administró dosis orales equivalentes a 14.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos. En un estudio realizado de por vida en ratones con Timolol Maleato, hubo un aumento significativo en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos urinarios benignos y adenocarcinomas mamarios en ratones hembra a 500 mg/kg/ día, (aproximadamente 71.000 veces la exposición sistémica después de la máxima dosis oftálmica recomendada para humanos), pero no a 5 o 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 o 7000, veces, respectivamente, la exposición sistémica después de la máxima dosis oftálmica recomendada para humanos). En un estudio posterior en ratones hembra, en el cual exámenes post-mortem se limitaron a los úteros y pulmones, se observó nuevamente un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares en 500 mg/kg/día.

El aumento en la aparición de adenocarcinomas mamarios estaba asociada con aumentos en la prolactina sérica que aparecieron en ratones hembra a los que se les administró en forma oral Timolol 500 mg/kg/día, pero no a dosis de 5 o 50 mg/kg/día. Se ha asociado la incidencia en el aumento de adenocarcinomas mamarios en roedores con la administración de otros agentes terapéuticos que elevan la prolactina sérica, pero no se ha establecido en humanos una correlación entre los niveles de prolactina sérica y tumores mamarios. Asimismo, mujeres adultas, que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de Timolol Maleato (la dosis oral máxima recomendada para los humanos), no hubieron cambios clínicos significativos en la prolactina sérica.

Los siguientes tests para el potencial mutagénico resultaron negativos para Dorzolamida: (1) ensayo *in vivo* (ratón) citogenético; (2) ensayo de aberración cromosómica *in Vitro*; (3) ensayo de elución alcalina; (4) ensayo V-79; y (5) test Ames.

Timolol Maleato no presentó potencial mutagénico cuando se testeó *in vivo* (Ratón) en un test micronúcleo y ensayo citogénico (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* en un ensayo de transformación neoplásica (hasta 100 µg/ml). En tests de Ames, las concentraciones de Timolol empleadas más elevadas, 5000 o 10000 µg/placa, se asociaron estadísticamente con aumentos significativos de revertientes observadas con un testeo de cepas TA100 (en siete ensayos replicados), pero no en las tres cepas que quedaron. En los ensayos con la cepa TA100, no se observó relación de respuesta consistente con la dosis, y la relación del testeo para controlar revertientes no alcanzó a 2. La proporción 2 se considera usualmente el criterio para un test Ames positivo.

Estudios de fertilidad y reproducción en ratas ya sea con Timolol Maleato o Clorhidrato de Dorzolamida no demostraron efectos adversos en la fertilidad de machos o hembras en dosis de hasta aproximadamente 100 veces la exposición sistémica superior a la dosis oftálmica máxima recomendada para humanos.

### Embarazo.

**Efectos Teratogénicos:** Categoría C. Estudios de desarrollo de toxicidad con Clorhidrato de Dorzolamida en conejos con dosis orales de  $\geq 25$  mg/kg/ día (31 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos) revelaron malformaciones de los cuerpos vertebrales. Estas malformaciones ocurrieron con dosis que causaron acidosis metabólica con aumento de peso en disminución en hembras que recientemente parieron y pesos fetales disminuidos. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento en 1,0 mg/kg/ día (13 veces la dosis oftálmica recomendada para humanos).

Estudios Teratogénicos con Timolol en ratones, ratas y conejos con dosis orales de hasta 50 mg/kg/ día (7000 veces la exposición sistémica superior a la dosis máxima oftálmica recomendada para humanos) demostraron no haber evidencia de malformaciones fetales. Si bien se observó un retraso en la osificación fetal en esta dosis en ratas, no hubieron efectos adversos en el desarrollo postnatal de la cría. Las dosis de 1000 mg/kg/ día (142.000 veces la exposición sistémica superior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos) resultaron materno tóxicas en ratones y resultaron en un cantidad de reabsorciones fetales. El aumento de las reabsorciones fetales también se pudo observar en conejos en dosis 14.000 veces la exposición sistémica superior a la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, en este caso sin aparente materno toxicidad. No existen estudios

M

Orlando Daniel Perretta  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

Juan Alberto Mangini  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.

708



adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La solución oftálmica Timed D debe usarse durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial del feto.

#### Lactancia.

Se desconoce si la Dorzolamida se elimina en la leche humana. Timolol Maleato ha sido detectado en la leche humana después de la administración oral y oftálmica del medicamento. Debido al potencial para reacciones adversas serias con la solución oftálmica Timed D en lactantes, se deberá tomar la decisión si discontinuar la lactancia o la administración de la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

#### Uso Pediátrico.

Se ha establecido la seguridad y eficacia de la solución oftálmica Timed D cuando se administran en forma individual en pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores. El uso de estos productos en estos niños se encuentra justificado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en niños y adultos. No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores a los 2 años.

#### Uso Geriátrico.

No se han observado grandes diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes mayores o más jóvenes.

### ADVERTENCIAS

#### Exposición Sistémica

La solución oftálmica Timed D contiene Dorzolamida, una sulfonamida, y Timolol Maleato, un agente bloqueante beta adrenérgico; y aunque se administre en forma tópica, se absorbe en forma sistémica. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a las sulfonamidas y / o la administración sistémica de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos pueden aparecer con la administración tópica. Por ejemplo, se han informado reacciones respiratorias y cardíacas severas, que incluyen la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma, y rara vez muerte asociada con insuficiencia cardíaca después de la administración sistémica u oftálmica de Timolol Maleato (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Sin embargo, han ocurrido, aunque rara vez, algunas fatalidades debido a reacciones severas a las sulfamidas que incluyeron el síndrome Stevens- Johnson, necrosis tóxica epidérmica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, y otras alteraciones en la sangre.

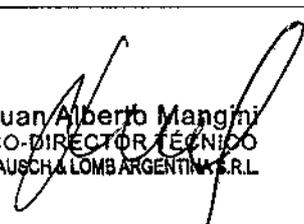
La activación (*sensibilización*) puede ocurrir cuando una sulfonamida se vuelve a administrar sin considerar la vía de administración. En caso de haber señales de reacciones serias o hipersensibilidad, discontinuar el uso de esta preparación.

#### Insuficiencia Cardíaca.

La estimulación simpática puede ser esencial para soportar la circulación en individuos con contractilidad cardíaca disminuida, y su inhibición por receptor bloqueante beta-adrenérgico puede precipitar una insuficiencia aún más severa.

*En Pacientes sin Antecedentes de Insuficiencia Cardíaca* la continua depresión del miocardio con agentes beta-bloqueantes por un cierto período de tiempo puede, en algunos casos, derivar en

  
Orlando Daniel Perretta  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

  
Juan Alberto Mangini  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



insuficiencia cardíaca. Ante el primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca, se deberá discontinuar la solución oftálmica Timed D.

#### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.**

Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (por ejemplo bronquitis crónica, enfisema) de severidad media o moderada, broncoespasmo o antecedente de broncoespasmo (diferente a asma bronquial o antecedente de asma bronquial, en los cuales la solución de Timed D esté contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**), en general, no deben recibir agentes beta-bloqueantes, que incluyen el Clorhidrato de Dorzolamida y Timolol Maleato.

#### **Cirugía Mayor.**

La necesidad o intención de retirar el agente bloqueante beta adrenérgico es controvertida. El receptor bloqueante beta adrenérgico disminuye la capacidad del corazón de respuesta al estímulo reflejo mediado beta adrenérgicamente. Esto puede aumentar el riesgo de anestesia general en procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes que reciben agentes beta bloqueantes han experimentado hipotensión severa prolongada durante la anestesia. Asimismo, se ha reportado cierta dificultad en reiniciar y mantener los latidos. Por estas razones, en pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía, las autoridades recomiendan el retiro gradual de los agentes bloqueantes de receptores beta- adrenérgicos.

De ser necesario durante una cirugía, los efectos de los agentes beta bloqueantes adrenérgicos pueden revertirse por medio de dosis de agonistas adrenérgicos.

#### **Diabetes Mellitus.**

Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) que estén recibiendo insulina o agentes hipoglucemiantes orales. Los agentes bloqueantes de receptores beta adrenérgicos pueden ocultar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

#### **Tirotoxicosis.**

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos pueden disimular ciertas señales clínicas (por ejemplo, Taquicardia) o hipertiroidismo. Aquellos pacientes que puedan desarrollar tirotoxicosis deben ser manejados en forma cuidadosa para evitar un retiro abrupto de los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos que puedan precipitar un desequilibrio en la tiroides.

#### **Uso de lentes de contacto.**

Timed D contiene cloruro de benzalconio como conservante (0,75 mg / ml), que puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y puede decolorarlas.

Las lentes de contacto deben ser removidas antes de usar Timed D y pueden ser reinsertadas 15 minutos después de la administración.

Se ha reportado que el cloruro de benzalconio causa irritación ocular, ojos secos y puede afectar a la superficie de la córnea.

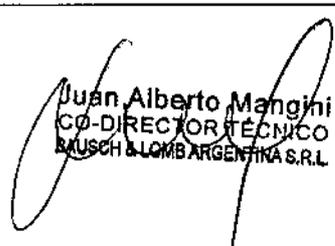
Timed D debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea puede verse comprometida. Adicionalmente, se requiere monitoreo de pacientes en el uso prolongado.

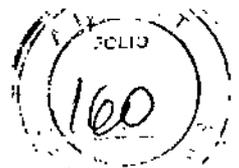
#### **REACCIONES ADVERSAS**

La solución oftálmica Timed D fue evaluada con respecto a su seguridad en 1035 pacientes con presión intraocular elevada tratados por glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes discontinuaron la terapia con la solución oftálmica Timed D debido a

MA

  
Orlando Daniel Perretta  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

  
Juan Alberto Mangini  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



reacciones adversas. Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron anomalías en el gusto (amargo, agrio o sabor poco común) o quemazón ocular y/o urticaria en hasta el 30% de los pacientes. Hiperemia conjuntival, visión borrosa, keratitis punzante superficial o picazón en los ojos fueron reportadas entre el 5-15% de los pacientes.

Se reportaron los siguientes eventos adversos en el 1-5% de los pacientes: dolor abdominal, dolor de espalda, blefaritis, bronquitis, visión nubosa, descarga conjuntival, edema conjuntival, foliculos conjuntivales, inyección conjuntival, conjuntivitis, erosión de la córnea, manchas en la córnea, opacidad de lentes cortical, tos, mareos, sequedad ocular, dispepsia, impurezas del ojo, descarga ocular, dolor ocular, lágrimas, edema de párpado, eritema de párpado, exudación/ escamas del párpado, dolor del párpado o incomodidad, sensación de cuerpo extraño, excavación glaucomatosa, dolor de cabeza, hipertensión, influenza, coloración del núcleo de la lentes, opacidad de la lente, náusea, opacidad de la lente nuclear, faringitis, catarata post-subcapsular, sinusitis, infección respiratoria de vías superiores, infección urinaria, defecto del campo visual, desprendimiento vítreo.

Los siguientes eventos adversos han sucedido con poca incidencia (<1%) durante estudios clínicos o se han reportado durante el uso de la solución oftálmica Timed D en práctica clínica donde se han informado estos eventos en forma voluntaria de una población de tamaño desconocido y en la cual no se puede determinar con precisión la frecuencia de lo sucedido. Se han elegido en base a factores tales como seriedad, frecuencia con la que fueron reportadas, conexión casual posible con la solución oftálmica Timed D, o una combinación de estos factores: bradicardia, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular, dolor pectoral, desprendimiento coroidal después de una cirugía de filtración (ver **PRECAUCIONES, General**), depresión, diarrea, sequedad en la boca, disnea, bloqueo cardíaco, hipotensión, iridociclitis, infarto del miocardio, congestión nasal, síndrome Steve- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, parestesia, fotofobia, insuficiencia respiratoria, erupciones en la piel, urolitiasis, y vómitos.

Otras reacciones adversas que se han reportado con los componentes individuales se detallan a continuación:

*Dorzolamida:*

*Hipersensibilidad/ Alergia a la Dorzolamida:* Signos y síntomas de reacciones locales que incluyen reacciones de los párpados y reacciones alérgicas sistémicas: angioedema, bronco espasmo, pruritos, urticaria;

*Corporal:* Astenia/ Fatiga;

*Piel/ Membranas Mucosas:* dermatitis de contacto, epistaxis, irritación en la garganta;

*Sentidos Especiales:* costra en lo párpados, signos y síntomas de reacción alérgica ocular, y miopía transitoria.

*Timolol (administración ocular):*

*Corporal:* Astenia/ Fatiga;

*Cardiovascular:* Arritmia, síncope, isquemia cerebral, deterioro de angina pectoral, palpitaciones, paro cardíaco, edema pulmonar, edema, claudicación, fenómeno Raynaud's, y pies y manos frías;

MA

Orlando Daniel Perretta  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

Juan Alberto Mangini  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.

*Digestivas:* Anorexia;

*Inmunológicas:* lupus eritematoso sistémico;

*Sistema Nervioso/ Psiquiátrico:* Aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, somnolencia, insomnio, pesadillas, cambios en el comportamiento y alteraciones de la psiquis y cambios que incluyen confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, y pérdida de la memoria;

*Piel:* Alopecia, eruptiva psoriasiforme, o exacerbación de psoriasis;

*Hipersensibilidad:* signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, que incluyen anafilaxis, angioedema, urticaria, y erupciones localizadas y generales;

*Respiratorias:* Bronco espasmo (especialmente en pacientes con enfermedad broncoespástica previa);

*Endocrina:* Síntomas enmascarados de hipoglucemia en pacientes diabéticos (ver **ADVERTENCIAS**);

*Sentidos Especiales:* ptosis, sensibilidad de la córnea disminuida, edema macular quístico, alteraciones de la visión, que incluyen cambios refractivos y diplopía, pseudo penfigoide y tinitas;

*Urogenital:* fibrosis retroperitoneal, disminución de la libido, impotencia y enfermedad de Peyronié's.

Los siguientes efectos adversos adicionales se han reportado en experiencia clínica con Timolol Maleato ORAL, y otros agentes beta-bloqueantes ORALES y pueden ser considerados efectos potenciales del Timolol Maleato Oftálmico:

*Alérgicos:* erupción eritematosa, fiebre combinada con dolor de garganta, laringo-espasmo con dificultad respiratoria;

*Corporal:* Dolor en las extremidades, disminución a la tolerancia de la actividad física, pérdida de peso;

*Cardiovascular:* Deterioro de la insuficiencia arterial, vasodilatación;

*Digestivos:* dolor gastrointestinal, hepatomegalia, trombosis arterial mesentérica, colitis isquémica;

*Hematológicas:* No-trombocitopenia púrpura; trombocitopenia púrpura, agranulocitosis;

*Endocrina:* Hiperglucemia, hipoglucemia;

*Piel:* Pruritos, irritación de la piel, aumento de la pigmentación, sudor;

*Músculo esquelético:* Artralgia;

*Sistema Nervioso/ Psiquiátrico:* Vértigo, debilidad local, disminución de la concentración, depresión mental reversible progresiva a catatonía, síndrome reversible agudo caracterizado por desorientación de tiempo y lugar, labilidad emocional, centro nervioso sensorial levemente disminuido, y disminución del desempeño en la neurosicométrica;

*Respiratoria:* Estertores, obstrucción bronquial;

*Urogenital:* dificultades urinarias.

**SOBREDOSIS**

No existe información sobre humanos disponible acerca de sobredosis con la solución oftálmica Timed D.

Los síntomas relacionados con la administración sistémica de beta bloqueantes o anhidrasa carbónica pueden ocurrir, incluyendo desequilibrio de electrolitos, desarrollo de un estado acidótico, mareos, dolor de cabeza, dificultad al respirar, bradicardia, broncoespasmo, paro cardíaco, y posibles efectos del sistema nervioso central. Los niveles de electrolitos en suero (particularmente potasio) y los niveles de pH sanguíneos deben ser monitoreados (ver también **REACCIONES ADVERSAS**).

Un estudio en pacientes con insuficiencia renal mostró que Timolol no se dializó fácilmente.

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) 4 654-6648 / 4 658-7777

**PRESENTACIÓN**

Frasco gotero conteniendo 5 ml, 10 ml y 20 ml de solución oftálmica.

**ALMACENAMIENTO**

Conservar en sitio fresco (Temperatura entre 15 y 30°C). Al abrigo de la luz

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 48.550

**BAUSCH AND LOMB ARGENTINA S.R.L.**

Avda. Pueyrredón 1716 Piso 3A - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Vanesa Diambra, Farmacéutica

Elaborado en: Carhué 1096. Buenos Aires. Argentina

**TIMED D**

**DORZOLAMIDA 2 G/100 ML / TIMOLOL 0.5 G/100 ML**

Solución oftálmica

Industria Argentina

Venta bajo receta

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:

Dorzolamida (como Clorhidrato)	2 g
Timolol (como Maleato)	0,5 g
Fosfato monopotásico	0,163 g
Metilcicloheptaamilosa	7,700 g
Cloruro de benzalconio	0,0075 g
Acido hialurónico sal sódica	0,150 g
Solución de Hidróxido de Sodio 10N	c.s.p. ajustar pH
Agua destilada estéril	c.s.p. 100 ml

**PRESENTACIÓN.**

Frasco gotero conteniendo 5 ml, 10 ml y 20 ml de solución oftálmica.

**Almacenamiento.**

Conservar en sitio fresco (Temperatura entre 15 y 30°C). Al abrigo de la luz

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 48.550

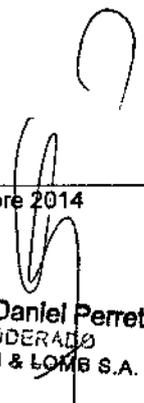
**BAUSCH AND LOMB ARGENTINA S.R.L.**

Avda. Pueyrredón 1716 Piso 3A - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Vanesa Diambra, Farmacéutica

Elaborado en Carhué 1096. Buenos Aires. Argentina

MA

  
**Orlando Daniel Perretta**  
APODERADO  
BAUSCH & LOMB S.A.

  
**Juan Alberto Mangini**  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.