



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-123660792-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-123660792-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PLOSTIM 0,5% / TIMOLOL (como Maleato de Timolol), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL / TIMOLOL (como Maleato de Timolol) 0,5 g / 100 ml; aprobada por Certificado N° 37.420.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PLOSTIM 0,5% / TIMOLOL (como Maleato de Timolol), Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTERIL / TIMOLOL (como Maleato de Timolol) 0,5 g / 100 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2023-45849443-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-45849631-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-45849800-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.420, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-123660792-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.05.16 10:14:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.16 10:14:58 -03:00

Novartis
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PLOSTIM®
TIMOLOL

Solución Oftálmica Estéril
Venta bajo receta

Industria Belga

Lea este prospecto detenidamente antes de utilizar **PLOSTIM®**.
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer. Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada 100 mL de **PLOSTIM® 0,50%** solución oftálmica contiene:

Timolol (como Maleato de Timolol)0,5 g
Excipientes: cloruro de Benzalconio 0,01 g; fosfato disódico dodecahidratado 3,05 g; dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado 0,61 g; ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. ajuste de pH; agua purificada c.s.p. 100 mL.

En este prospecto

- ¿Qué es **PLOSTIM®** y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes de utilizar **PLOSTIM®**?
- Forma de utilizar **PLOSTIM®**
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar **PLOSTIM®**?
- Presentación

¿Qué es **PLOSTIM® y para qué se utiliza?**

*Qué es **PLOSTIM®***

PLOSTIM® contiene el principio activo maleato de Timolol que pertenece al grupo de preparaciones oftalmológicas antiglaucoma y mióticas, agentes beta-bloqueantes.

*Para qué se utiliza **PLOSTIM®***

PLOSTIM® está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.

*Cómo actúa **PLOSTIM®***

PLOSTIM® (maleato de timolol) pertenece a un grupo de medicamentos llamados bloqueadores de los receptores beta. **PLOSTIM®** reduce la presión en su(s) ojo(s) al reducir la producción de líquido dentro del ojo.

¿Qué necesita saber antes de utilizar PLOSTIM®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No utilice PLOSTIM®

- Si usted es alérgico a timolol, a los beta-bloqueantes o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si sospecha que podría ser alérgico, consulte a su médico.
- Si usted tiene o ha tenido en el pasado problemas respiratorios tales como asma, bronquitis obstructiva crónica severa (enfermedad pulmonar severa que puede causar sibilancias, dificultad para respirar y/o tos de duración prolongada).
- Si usted tiene ritmo cardíaco lento, falla cardíaca o desórdenes en el ritmo cardíaco (latidos irregulares).

Advertencias y precauciones

- Consulte con su médico, farmacéutico o enfermera antes de utilizar PLOSTIM® si usted tiene o ha tenido:
 - enfermedad cardíaca coronaria (síntomas pueden incluir dolor en el pecho u opresión, dificultad para respirar o asfixia), falla cardíaca, baja presión sanguínea, trastornos del ritmo cardíaco tales como bajo ritmo cardíaco
 - problemas respiratorios, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
 - enfermedad por una mala circulación sanguínea (tales como enfermedad o síndrome de Raynaud),
 - diabetes, ya que timolol puede enmascarar los signos y síntomas de un bajo nivel de azúcar,
 - hiperactividad de la glándula tiroidea, ya que timolol puede enmascarar los signos y síntomas.
 - Si usted tiene miastenia gravis (debilidad muscular crónica).
 - Si usted tiene alguna reacción alérgica severa (rash cutáneo, enrojecimiento o picazón en el ojo) mientras está utilizando PLOSTIM®, cualquiera sea la causa, el tratamiento con adrenalina (epinefrina) puede no ser tan efectivo. Por lo tanto, cuando esté recibiendo cualquier otro tratamiento por favor dígame a su médico que está utilizando PLOSTIM®.
 - Si usted tiene alguna enfermedad de la córnea, dígame a su médico, ya que PLOSTIM® puede causar sequedad ocular.

Dígale a su médico antes de someterse a una operación que está utilizando PLOSTIM® ya que puede cambiar el efecto de algunos medicamentos utilizados durante la anestesia.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Hay pocos datos sobre el uso de este medicamento en niños. El médico evaluará la situación y determinará si PLOSTIM® es adecuado para usted.

Otros medicamentos y PLOSTIM®

PLOSTIM® puede afectar o ser afectado por otros medicamentos que esté utilizando, incluyendo otras gotas oftálmicas para el tratamiento del glaucoma.

Dígale a su médico si usted está utilizando o pretende utilizar:

- algún medicamento para descender la presión sanguínea, controlar la frecuencia cardíaca o tratar la insuficiencia cardíaca, o medicamentos que estimulan el sistema nervioso parasimpático. Esto puede dar lugar a un descenso de la tensión arterial o de la frecuencia cardíaca.
- medicamentos que afectan al metabolismo de **PLOSTIM®**, como la quinidina (utilizado para el tratamiento de algunas condiciones cardíacas y algunos tipos de malaria), o antidepresivos como fluoxetina y paroxetina. Esto puede dar lugar a un mayor efecto de bloqueo betadrenérgico sistémico, con manifestaciones como descenso de la frecuencia cardíaca o depresión.
- en alguna ocasión se han descrito casos de dilatación pupilar cuando se ha usado junto con adrenalina (epinefrina).
- del mismo modo, **PLOSTIM®** puede afectar al tratamiento con otros medicamentos. Otros productos de la misma clase que **PLOSTIM®** pueden reducir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones alérgicas severas.

Dígale a su médico o farmacéutico si usted está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar algún otro medicamento.

Embarazo y lactancia

No utilice **PLOSTIM®** si usted está embarazada a menos que su médico lo considere necesario.

. Timolol puede ingresar en la leche materna. Si está amamantando, pida consejo a su médico, farmacéutico o profesional sanitario que la atiende antes de usar **PLOSTIM®**.

***PLOSTIM®** contiene cloruro de benzalconio*

Un conservante presente en **PLOSTIM®** (cloruro de benzalconio) puede causar irritación ocular y es sabido que decolora las lentes de contacto blandas.

Si usted utiliza lentes de contacto, debe quitárselas antes de utilizar **PLOSTIM®** y esperar al menos 15 minutos para volver a colocárselas.

Forma de utilizar PLOSTIM®

Posología Adultos

La dosis recomendada es una gota de **PLOSTIM®** en el/los ojo/s afectado/s dos veces al día. Si la presión intraocular es mantenida en niveles satisfactorios, el plan de dosis puede ser cambiado a una gota una vez al día en el/los ojo/s afectado/s. Dado que existen variaciones diurnas en la presión intraocular, la respuesta satisfactoria a una dosis de una vez por día, es mejor determinada por medición de la presión intraocular a diferentes horas durante el día.

Población pediátrica

- Debido a la cantidad limitada de datos, timolol sólo puede ser recomendado para su uso en casos de glaucoma primario congénito y primario juvenil por un período transicional mientras se decide acerca del abordaje quirúrgico o en caso de fallo en la cirugía mientras se están considerando otras opciones adicionales.

- Los médicos deben evaluar fuertemente los riesgos y beneficios al considerar una terapia con timolol en pacientes pediátricos. Una historia pediátrica detallada y un examen para determinar la presencia de anomalías sistémicas deben preceder al uso de timolol.
- Debido a que sólo existe información clínica limitada no es posible realizar una recomendación de dosis específica.
- Si el beneficio supera los riesgos, se recomienda el uso de la concentración más baja de principio activo disponible una vez al día. Si la PIO no puede ser lo suficientemente controlada, se debe considerar una titulación cuidadosa hasta un máximo de 2 gotas diarias en cada ojo afectado. Si es aplicado dos veces al día, se prefiere un intervalo de 12 horas.
- Pacientes, en especial neonatos, deben ser fuertemente observados luego de la primera dosis por 1 o 2 horas en la consulta y monitoreados estrechamente por reacciones adversas oculares y sistémicas hasta que se realice la cirugía.

Pacientes con deterioro hepático y renal

- La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido establecida en pacientes con deterioro hepático y renal.

Siempre utilice este medicamento exactamente como le haya indicado su médico. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Sólo utilice PLOSTIM® como gotas para sus ojos.

Luego de que la tapa es removida, si el anillo de seguridad está suelto, retírelo antes de utilizar el medicamento.

Para evitar una posible contaminación, la punta del gotero no debe tocar ninguna superficie. Tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo.

Luego de utilizar PLOSTIM®, cierre los párpados y presione con su dedo la esquina de su ojo, por la nariz durante 2 minutos. Esto ayudará a detener la entrada de timolol en el resto de su cuerpo y aumenta la actividad local del medicamento.

Si usted está utilizando otros medicamentos oftálmicos como gotas o ungüentos oftálmicos, espere al menos 5 minutos entre la aplicación de cada medicamento. Los ungüentos oftálmicos deben colocarse en último lugar.

Si la gota no cae en el ojo, intente nuevamente.

Si usted olvida utilizar PLOSTIM® aplíquese lo tan pronto lo recuerde. Sin embargo, si ya está próximo al horario de su próxima dosis, saltee la dosis olvidada y vuelva a su esquema posológico regular. **No utilice** una dosis doble para compensar.

Si usted utiliza más PLOSTIM® del que debe

Una sobredosis puede manifestarse por descenso de la frecuencia cardíaca, descenso de la tensión arterial, insuficiencia cardíaca y dificultad para respirar.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A.
Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.*

Si tiene más dudas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o profesional sanitario que lo atiende.

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Timolol puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan. Si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios, comuníquese a su médico, farmacéutico o profesional de la salud que lo atiende.

- *Efectos adversos frecuentes (pueden ocurrir en 1 a 10 de cada 100 pacientes):*
 - Efectos en el ojo: visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, disconfort ocular, enrojecimiento ocular.
- *Efectos adversos poco frecuentes (pueden ocurrir en 1 a 10 de cada 1000 pacientes):*
 - Efectos en el ojo: erosión corneal (daño en la capa superficial frontal del globo ocular), inflamación de la superficie del ojo con o sin daño superficial, inflamación del iris, inflamación de la conjuntiva, inflamación del párpado, visión reducida, sensibilidad a la luz, sequedad ocular, incremento en la producción de lágrimas, secreción ocular, picazón ocular, formación de costras en los párpados, inflamación ocular, hinchazón de los párpados.
 - Efectos adversos generales: asma, bronquitis, dificultad para respirar, dolor de cabeza, sensación de mal gusto, descenso de la frecuencia cardíaca, fatiga, descenso de la presión sanguínea.
- *Efectos adversos raros (pueden ocurrir en 1 a 10 de cada 10.000 pacientes):*
 - Efectos en el ojo: visión doble, ojos cansados, eczema de los párpados, enrojecimiento del párpado, picazón del párpado, edema ocular, cambio en el color de la córnea.
 - Efectos adversos generales: depresión, reducción del abastecimiento de sangre al cerebro, mareos, migraña, ataque cardíaco, incremento en la presión sanguínea, edema de tejidos, enfriamiento de las extremidades, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), constricción de las vías aéreas pulmonares, dificultad para respirar, tos, sibilancias, congestión nasal, dolor de estómago, disconfort abdominal, boca seca, hinchazón de la cara, enrojecimiento cutáneo, debilidad corporal, disconfort en el pecho.
- *Efectos adversos de frecuencia desconocida: los datos disponibles no permiten estimar la frecuencia.*
 - Efectos adversos en el ojo: desprendimiento coroideo (es la capa vascular del ojo) luego de la cirugía de filtración el cual puede causar trastornos visuales, caída de la parte superior del párpado (haciendo que el ojo permanezca medio cerrado).

- Efectos adversos generales: hinchazón por debajo de la piel que puede ocurrir en áreas tales como la cara y las extremidades y puede obstruir las vías aéreas lo cual puede ocasionar dificultad para tragar o respirar, alergia, bajos niveles de glucosa en sangre, ver, tocar u oír cosas que no están presentes (alucinación), dificultad para dormir (insomnio), pérdida de la memoria, pesadillas, ataques, desmayos, sensación inusual como hormigueo, ataque cardíaco, un tipo de desorden en el ritmo cardíaco, agravamiento de la falla cardíaca congestiva (enfermedad cardíaca con dificultad para respirar e hinchazón de pies y piernas debido a la acumulación de líquido), cambios en el ritmo o la velocidad de los latidos cardíacos, palpitaciones, dedos de los pies o las manos entumecidos o fríos (fenómeno de Raynaud), vómitos, diarrea, náuseas, urticaria o erupción cutánea con picazón, psoriasis, rash, pérdida de cabello, enfermedad de las articulaciones (o daño a las articulaciones), disfunción sexual.

Reporte de efectos adversos

Si usted padece algún efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Usted también puede realizar el reporte de los efectos adversos de manera directa a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Mediante el reporte de estos efectos usted puede ayudar a proveer una mayor cantidad de información acerca de la seguridad de este medicamento.

¿Cómo conservar PLOSTIM®?

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger del congelamiento. Proteger de la Luz.

Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentación

PLOSTIM® 0,50% Solución Oftálmica se presenta en envases conteniendo 1 frasco gotero plástico de 5 mL con extremo de goteo controlado.

**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° 37.420.

®Marca Registrada

Elaborado en: Alcon-Couvreur N.V. - Puurs, Bélgica.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC -Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

BPL: 28-May-2020 – Actualización interna
Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1101



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-123660792 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.24 17:05:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.24 17:05:46 -03:00

PLOSTIM®
TIMOLOL 0,50%

Solución Oftálmica Estéril
Venta bajo receta

Industria Belga

Fórmula

Cada 100 mL de Plostim® solución oftálmica contiene:
Timolol (como Maleato de Timolol) 0,5 g
Excipientes: cloruro de Benzalconio 0,01 g; fosfato disódico dodecahidratado 3,05 g; dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado 0,61 g; ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. ajuste de pH; agua purificada c.s.p. 100 mL.

Posología

Según prescripción médica.

Para uso tópico ocular únicamente.

No usar si la banda de seguridad en la tapa está dañada o ausente.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger del congelamiento. Proteger de la Luz.

Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 37.420

® Marca Registrada

Presentación

Plostim® 0,50% Solución Oftálmica se presenta en envases conteniendo 1 frasco gotero plástico de 5 mL con extremo de goteo controlado.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Alcon-Couvreur N.V.- Puurs, Bélgica.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-123660792 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.24 17:05:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.24 17:05:04 -03:00

PLOSTIM® TIMOLOL

Solución Oftálmica Estéril
Venta bajo receta

Industria Belga

FÓRMULA:

Cada 100 mL de PLOSTIM® contiene:

Timolol (como Maleato de Timolol) 0,5
g

Excipientes: cloruro de Benzalconio 0,01 g; fosfato disódico dodecahidratado 3,05
g;

dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado 0,61 g; ácido clorhídrico y/o hidróxido
de sodio c.s.p. ajuste de pH; agua purificada c.s.p. 100 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preparaciones oftalmológicas antiglaucoma y mióticas, agentes beta-bloqueantes.
Código ATC: S01ED01.

INDICACIONES

PLOSTIM® está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada en
pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma de ángulo abierto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción farmacológica

Timolol es un betabloqueante no selectivo sin actividad beta estimulante o efecto
estabilizador de membrana significativo (anestésico local). El efecto reductor de la
presión intraocular de timolol es más probable que se produzca por una reducción
en el flujo de entrada del humor acuoso que por un incremento en el flujo de salida,
pero aún no está claro si el efecto sobre la presión es puramente betabloqueante.
Timolol puede afectar la presión sanguínea y la frecuencia del pulso. Todavía no
se conoce si causa algún cambio en el flujo sanguíneo local.

Farmacodinámica

Estudios clínicos mostraron que Timolol reduce la presión intraocular en ojos con
presión normal y aumentada. No se han observados cambios, o sólo cambios poco
significativos, en relación al tamaño de la pupila o en la agudeza visual.

Hay disponible sólo información muy limitada acerca del uso de timolol (2,5
mg/mL, 5 mg/mL, 1 gota dos veces al día) en la población pediátrica para un
tratamiento de hasta 12 semanas. Un estudio clínico pequeño publicado,
aleatorizado, con doble enmascaramiento, conducido con 105 niños (N=75,
timolol) de 12 días hasta 5 años de edad mostró evidencia, hasta cierto grado, que
timolol es efectivo en un tratamiento a corto plazo utilizado para la indicación de
glaucoma primario congénito y primario juvenil.

Farmacocinética

Absorción

Luego de la administración oral, las concentraciones máximas en plasma de timolol se alcanzaron dentro de las 2 horas o menos. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron con una vida media terminal de 4 a 5 horas.

Además de la absorción local dentro de la córnea y el humor acuoso de timolol aplicado tópicamente, también ocurre absorción sistémica a través de las venas conjuntivales y del flujo a través del conducto naso lagrimal.

En un estudio clínico en el que se administró a 16 voluntarios una solución de timolol 0,5% de manera bilateral dos veces al día por dos semanas (600 microgramos de dosis total por administración), los picos de concentraciones plasmáticas en el estado estacionario oscilaron por debajo del límite de cuantificación de 1 ng/mL a 5 ng/mL.

Distribución

Luego de la administración tópica ocular de 1,5mg de timolol marcado radiactivamente a conejos, las concentraciones máximas en el humor acuoso, de aproximadamente 870 ng/mL, se alcanzaron dentro de los 30 minutos.

Las concentraciones en el humor acuoso declinaron a aproximadamente 6 ng/mL a las 24 horas. Estudios en conejos pigmentados mostraron que timolol tuvo una retención prolongada y una lenta eliminación desde el iris y el cuerpo ciliar, indicando una unión significativa a la melanina.

Metabolismo

En humanos, timolol es metabolizado por clivaje del anillo de morfolina derivando en la formación de dos metabolitos primarios. Se trata de un derivado de amina secundario de acetil etanol que sufre una pérdida subsiguiente de la cadena lateral de acetilo para formar un análogo de amina primaria etanólico.

La hidroxilación del grupo metilo terminal en el resto t-butilo para formar un alcohol es una vía metabólica menor en humanos. Timolol se metaboliza principalmente en el hígado por la isoenzima CYP2D6. No ocurre metabolismo de timolol dentro del ojo.

Excreción

Luego de la administración oral de timolol marcado radiactivamente a voluntarios humanos, aproximadamente el 72% de la dosis fue excretada dentro de las 84 horas, con un 66% de excreción urinaria y un 6% con las heces. Aproximadamente el 20% de la dosis fue excretada como droga sin alterar en la orina.

Estudios clínicos

Timolol es un producto de probada eficacia.

Información de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, de genotoxicidad, de carcinogenicidad y de irritación y toxicidad oculares con la administración tópica. En estudios pre-clínicos sólo se observaron efectos a exposiciones consideradas suficientemente en exceso con respecto a la exposición máxima en humanos, indicando una baja relevancia para el uso clínico. En el

apartado *Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva* se ofrece información detallada sobre los estudios de la función reproductora.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos

La dosis recomendada es una gota de PLOSTIM® en el/los ojo/s afectado/s dos veces al día.

Si la presión intraocular es mantenida en niveles satisfactorios, el plan de dosis puede ser cambiado a una gota una vez al día en el/los ojo/s afectado/s. Sin embargo, dado que existen variaciones diurnas naturales, la presión intraocular debe ser medida a diferentes horas del día para establecer si el paciente está respondiendo satisfactoriamente al tratamiento.

Si se omite una dosis, hay que administrarla tan pronto como se recuerde la omisión, salvo que ya sea casi la hora de la siguiente dosis, en cuyo caso no se administrará la que se omitió. No se debe administrar una dosis doble para compensar la olvidada.

Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente.

Población pediátrica

- Debido a la cantidad limitada de datos, timolol sólo puede ser recomendado para su uso en casos de glaucoma primario congénito y primario juvenil por un período transicional mientras se decide acerca del abordaje quirúrgico o en caso de fallo en la cirugía mientras se están considerando otras opciones adicionales.
- Los médicos deben evaluar los riesgos y beneficios al considerar una terapia con timolol en pacientes pediátricos. Una historia pediátrica detallada y un examen para determinar la presencia de anomalías sistémicas deben preceder al uso de timolol.
- Si el beneficio supera los riesgos, se recomienda el uso de la concentración más baja de principio activo disponible una vez al día. Si la PIO no puede ser lo suficientemente controlada, se debe considerar una titulación cuidadosa hasta un máximo de 2 gotas diarias en cada ojo afectado. Si es aplicado dos veces al día, se prefiere un intervalo de 12 horas.
- Pacientes, en especial neonatos, deben ser estrechamente observados luego de la primera dosis por 1 o 2 horas en la consulta y monitoreados estrechamente por reacciones adversas oculares y sistémicas hasta que se realice la cirugía.

Pacientes con deterioro hepático y renal

- La seguridad y eficacia de este medicamento no ha sido establecida en pacientes con deterioro hepático o renal.

Modo de administración

- Para uso ocular únicamente.

- Para evitar la contaminación, la punta del gotero no debe tocar ninguna superficie. Ésta a su vez no debe estar en contacto con sus ojos, ya que esto puede causarle una lesión ocular.
- Cuando se aplica oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede resultar en una disminución de los efectos secundarios sistémicos y en un aumento de la actividad local.
- Es indispensable indicar a los pacientes que deben quitarse los lentes de contacto blandos antes de instilarse Timolol y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación.

CONTRAINDICACIONES

PLOSTIM® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la/s sustancia/s activa/s o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad pulmonar reactiva, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca manifiesta o shock cardiogénico.

ADVERTENCIAS

General

Como ocurre con otros fármacos de aplicación tópica ocular, el timolol es absorbido en forma sistémica. Debido al componente bloqueador beta-adrenérgico en timolol oftálmico, pueden ocurrir los mismos tipos de problemas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas observadas con agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos.

Trastornos cardíacos

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y la hipotensión, la terapia con beta bloqueantes se debe evaluar de manera crítica y la terapia con otras sustancias activas debe ser considerada. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser monitoreados para detectar indicios de deterioro de estas enfermedades y reacciones adversas.

Trastornos vasculares

Los pacientes con perturbaciones/trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

Reacciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo, en pacientes con asma, se han reportado después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia/Diabetes Mellitus

Los agentes bloqueantes beta deben ser administrados con precaución en pacientes que presentan hipoglucemia espontánea o en aquellos pacientes con diabetes lábil,

ya que los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

Los agentes bloqueantes beta pueden enmascarar los signos del hipertiroidismo.

Debilidad muscular

Se ha reportado que los agentes bloqueantes beta adrenérgicos agravan los síntomas de debilidad muscular consistente con ciertos síntomas de miastenia (por ejemplo, diploía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes beta bloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del beta bloqueo sistémico pueden potenciarse cuando Timolol se administra a los pacientes que ya están recibiendo un agente beta bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser observada de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Reacciones anafilácticas

Mientras se encuentren tomando betabloqueantes los pacientes con antecedentes de atopia o antecedentes de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de las coroides

Se ha reportado desprendimiento de las coroides con la administración de la terapia de supresión acuosa (por ejemplo, Timolol, Acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Los preparados oftálmicos betabloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de beta agonistas como por ejemplo la adrenalina. El anestesista debe ser informado cuando los pacientes están recibiendo Timolol.

Lentes de Contacto

El Cloruro de Benzalconio puede causar irritación y es sabido que decolora las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe informar a los pacientes sobre la remoción de las lentes de contacto antes de la aplicación de PLOSTIM® y esperar por lo menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo, frecuencia cardíaca disminuida, depresión) se ha informado durante el tratamiento con inhibidores CYP2D6 combinados (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y Timolol.

- Existe la probabilidad de efectos aditivos que resulten en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio orales, agentes bloqueantes beta adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos.
- Los betabloqueantes pueden reducir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas. Se debe proceder con especial cautela si el paciente tiene antecedentes de atopia o anafilaxia (*ver ADVERTENCIAS*).
- Se ha reportado ocasionalmente midriasis resultante del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

- Embarazo:

Resumen de los riesgos

No hay datos adecuados respecto al uso oftálmico de Timolol en mujeres embarazadas. Los estudios epidemiológicos no han revelado efecto de malformaciones, pero muestran un riesgo de retardo del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral. Además, los indicios y síntomas del betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) se han observado en el recién nacido cuando los betabloqueantes se han administrado a sus madres hasta el momento del parto.

En estudios sobre reproducción llevados a cabo en ratones, ratas y conejos a los que se administró Timolol por vía oral no se observaron malformaciones con dosis hasta 290 veces superiores a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) basada en la superficie corporal (SC) (*ver Datos en animales*).

No se debe utilizar Timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. En el caso de que se administrara Timolol durante el embarazo y hasta el momento del parto, el recién nacido debe ser monitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

Datos en animales

Los estudios de teratogenia del Timolol llevados a cabo en ratones, ratas y conejos con dosis de hasta 50 mg/kg/d (290 veces la DOMRH basada en la SC) no revelaron indicios de malformaciones fetales. Aunque en ratas se observó retraso de la osificación fetal con esta dosis, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo posnatal de la progenie. En ratones, dosis de 1000 mg/kg/d (5790 veces la DOMRH basada en la SC) eran tóxicas para las madres y causaron un aumento de las reabsorciones fetales. También en conejos se observó un aumento de las reabsorciones fetales con dosis de 100 mg/kg/d, es decir, 2310 veces superiores a la DOMRH basada en la SC, y sin manifestaciones de toxicidad materna.

- Lactancia:

Resumen de los riesgos

El Timolol se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular. Los betabloqueantes orales pueden causar reacciones adversas graves en el bebé lactante. Sin embargo, en el caso de la administración tópica ocular en

dosis terapéuticas, no es probable que las cantidades de Timolol presentes en la leche materna produzcan síntomas clínicos de betabloqueo en el bebé.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de timolol de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado debido al timolol.

- *Mujeres y hombres en edad reproductiva:*

Infertilidad

No existen datos sobre los efectos de PLOSTIM® sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas que recibieron timolol no mostraron efectos con dosis hasta 1700 veces superiores a la DOMRH basada en la SC.

Incompatibilidades

Para más información acerca del uso de este medicamento con lentes de contacto, ver sección “ADVERTENCIAS”.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (system organ class, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10\ 000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	<i>Raro:</i> depresión
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco común:</i> Dolor de cabeza <i>Raro:</i> isquemia cerebral, mareos, migraña
Trastornos oculares	<i>Común:</i> visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco común:</i> erosión corneal, queratitis punteada, queratitis, iritis, conjuntivitis, blefaritis, reducción de la agudeza visual, fotofobia, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular, prurito ocular, formación de costras en el margen del párpado, inflamación de la cámara anterior, edema de párpado, hiperemia conjuntival <i>Raro:</i> uveítis, diplopía, astenopia, eczema de párpados, eritema del párpado, prurito de párpados, edema de conjuntiva, pigmentación de la córnea

Trastornos cardíacos	<i>Poco común:</i> bradicardia <i>Raro:</i> infarto de miocardio
Trastornos vasculares	<i>Poco común:</i> hipotensión <i>Raro:</i> presión arterial aumentada, edema periférico, enfriamiento periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco común:</i> asma, bronquitis, disnea <i>Raro:</i> enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, tos, sibilancias, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	<i>Poco común:</i> disgeusia <i>Raro:</i> dispepsia, malestar abdominal, sequedad de la boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raro:</i> hinchazón en la rostro, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	<i>Poco común:</i> fatiga <i>Raro:</i> astenia, molestias en el pecho

Desde la autorización de comercialización de Timolol se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura especializada las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacción adversa
Trastornos del Sistema Inmunológico	Angioedema, hipersensibilidad
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Alucinación, insomnio, amnesia, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebro vascular, síncope, parestesia
Trastornos oculares	Desprendimiento de las coroides (después de la cirugía de filtración), ptosis palpebral

Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular (completo, grado inferior o empeoramiento), insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento), arritmia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas
Trastornos de piel o del tejido subcutáneo	Urticaria, psoriasis, rash, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artropatía
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	Disfunción sexual

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: T.E.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger del congelamiento. Proteger de la Luz.

Se recomienda desechar el contenido un mes después de haber sido abierto el envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIÓN

PLOSTIM® 0,50% Solución Oftálmica se presenta en envases conteniendo 1 frasco gotero plástico de 5 mL con extremo de goteo controlado.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 37.420

®Marca Registrada

Elaborado en: Alcon-Couvreur N.V.- Puurs, Bélgica.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC -Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

CDS: 28-May-2020 – Actualización interna
Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1101-s





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-123660792 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.24 17:05:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.24 17:05:28 -03:00