



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 7190

BUENOS AIRES, 27 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003343-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto TIMOPTIC-XE / MALEATO DE TIMOLOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, 3,42 mg/ml; 6,84 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 44.372.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 315 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

MCA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **7190**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 248 a 292, e información para el paciente de fojas 294 a 314, desglosando de fojas 248 a 262 y 294 a 300, para la Especialidad Medicinal denominada TIMOPTIC-XE / MALEATO DE TIMOLOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, 3,42 mg/ml; 6,84 mg/ml, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. representante en Argentina de MERCK & CO INC., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.372 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003343-13-2

DISPOSICIÓN N° **7190**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

9 MCA

7190 

**PROYECTO DE PROSPECTO  
TIMOPTIC-XE®  
MALEATO DE TIMOLOL, MSD  
Solución Oftálmica Estéril**

**INDUSTRIA FRANCESA**

**VENTA BAJO RECETA**

**FORMULA:**

Cada mL contiene:

**Maleato de Timolol (equivalente a Timolol base 2.50 mg) ..... 3.42 mg**

Goma Gellan (GELRITE\*) 6.00 mg; Manitol 45.0 mg; Trometamina 0.91 mg; Bromuro de benzododecina 0.12 mg;  
Agua destilada c.s. 1 ml.

**Maleato de Timolol (equivalente a Timolol base 5.00 mg) ..... 6.84 mg**

Goma Gellan (GELRITE\*) 6.00 mg; Manitol 40.5 mg; Trometamina 1.82 mg; Bromuro de benzododecina 0.12 mg;  
Agua destilada c.s. 1 ml.

\* GELRITE es una Marca Registrada de Merck & Co., Inc., Kelco Division, San Diego, CA, U.S.A.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

**TIMOPTIC-XE®** es un reductor de la presión intraocular, antiglaucomatoso.

Según Código ATC se clasifica como: **S01ED01, oftálmico, antiglaucomatoso, betabloqueante.**

**CARACTERÍSTICAS Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**TIMOPTIC-XE** es una formulación de Maleato de Timolol, MSD, que contiene un vehículo de administración novedoso.

**TIMOPTIC-XE** reduce la presión intraocular elevada y normal, ya sea que se encuentre o no asociada con glaucoma.

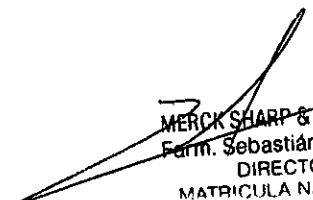
La presión intraocular elevada es un factor de riesgo importante en la patogénesis de la pérdida glaucomatosa del campo visual. Cuanto más alta la presión intraocular, mayor la probabilidad de pérdida del campo visual y daño al nervio óptico por glaucoma.

Los estudios clínicos demostraron que el efecto reductor de la presión intraocular de **TIMOPTIC-XE** administrado una vez por día es equivalente al del Maleato de Timolol administrado dos veces por día. El vehículo de **TIMOPTIC-XE** incrementa el tiempo de contacto de la droga con el ojo.

La solución gellan contiene un heteropolisacárido aniónico sumamente purificado derivado de la goma gellan. Las soluciones acuosas de la goma gellan forman un gel transparente claro a bajas concentraciones de polímero en presencia de cationes. Cuando **TIMOPTIC-XE** toma contacto con la película lagrimal precorneana, se transforma en gel.

MCA

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Norone  
Gerente

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



La máxima reducción de la presión intraocular con **TIMOPTIC-XE** se produce en dos a cuatro horas. El efecto significativamente reductor de la presión intraocular se mantuvo durante 24 horas tanto con **TIMOPTIC-XE** 0.50% y **TIMOPTIC XE** 0.25%.

**TIMOPTIC-XE** cuenta con un perfil de seguridad similar al del Maleato de Timolol, y ambos resultan generalmente bien tolerados. El evento de bradicardia se informó con menor frecuencia con **TIMOPTIC-XE** que con Maleato de Timolol. En los tres estudios de comparación de **TIMOPTIC-XE** 0,50% una vez al día con Maleato de Timolol 0,50% dos veces por día, **TIMOPTIC-XE** no redujo la frecuencia cardíaca promedio tanto como el Maleato de Timolol (ver **PRECAUCIONES**). En estado basal (24 horas después de la dosis de **TIMOPTIC-XE**, 12 horas después de la dosis de Maleato de Timolol), la reducción promedio fue 0,8 pulsaciones por minuto para **TIMOPTIC-XE** y 3,6 pulsaciones por minuto para el Maleato de Timolol; mientras que a las dos horas posteriores a la dosis, la reducción promedio en la frecuencia cardíaca resultó comparable (3,8 pulsaciones por minuto para **TIMOPTIC-XE** y 5 pulsaciones por minuto para Maleato de Timolol). Hubo una mayor incidencia de visión borrosa transitoria luego de la instilación en pacientes a los cuales se les administró **TIMOPTIC-XE**.

El Maleato de Timolol es un agente no selectivo bloqueante de los receptores beta adrenérgicos que no cuenta con actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa, ni anestésica local significativas (estabilizante de membrana). El Maleato de timolol se combina en forma reversible con una parte de la membrana celular, el receptor beta-adrenérgico y, por lo tanto, inhibe la respuesta biológica habitual que se produciría con la estimulación de ese receptor. Este antagonismo competitivo específico bloquea la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos por las catecolaminas que poseen actividad beta-estimulante (agonistas), tanto si se originan en una fuente endógena como una exógena. La reversión de este bloqueo puede lograrse mediante el aumento de la concentración del agonista, que restaurará la respuesta biológica habitual.

El inicio de la acción del Maleato de Timolol usualmente es rápido, y se produce aproximadamente 20 minutos después de su aplicación tópica en el ojo. El mecanismo de acción preciso del Maleato de Timolol para reducir la presión intraocular no se ha establecido claramente. Un estudio de fluoresceína y los estudios de tonografía indican que la acción predominante puede encontrarse relacionada con una reducida formación acuosa. Sin embargo, en algunos estudios también se observó un leve incremento en el flujo saliente.

En los estudios clínicos el Maleato de Timolol generalmente resultó efectivo en más pacientes y produjo menor cantidad y menos severos efectos colaterales que la pilocarpina o epinefrina.

A diferencia de los mióticos, el Maleato de Timolol reduce la presión intraocular con poco o nulo efecto sobre el acomodamiento de la pupila o su tamaño. Por ello resultan poco comunes los cambios en la agudeza visual motivados por aumento del acomodamiento, y no son evidentes los eventos de visión borrosa o turbia y la ceguera nocturna que se producen con los mióticos.

Además de lo anterior, en pacientes con cataratas se evita la incapacidad de sortear visualmente las opacidades lenticulares cuando la pupila se contrae por los mióticos. Cuando se transfieran pacientes de mióticos a **TIMOPTIC-XE**, puede resultar necesario un análisis de refracción después que los efectos del miótico hayan pasado.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Negrone  
Gerente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



Tal como sucede con otras drogas antiglaucomatosas, en algunos pacientes se ha informado una menor respuesta al Maleato de Timolol luego de una terapia prolongada. Sin embargo, en los estudios clínicos de Maleato de Timolol en los cuales se llevó a cabo el seguimiento de 164 pacientes durante al menos 3 años, no se observó ninguna diferencia significativa en la presión intraocular promedio luego de una estabilización inicial. Ello indica que el efecto reductor de la presión intraocular del Maleato de Timolol se mantiene bien.

### **FARMACOCINÉTICA**

En un estudio de la concentración plasmática del medicamento en seis sujetos, se determine la exposición sistémica a timolol después de la administración de **TIMOPTIC-XE** 0,5% una vez por día en horas de la mañana. La concentración plasmática media después de esta dosis matutina fue de 0,28 ng/ml.

### **FARMACODINAMIA**

El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos disminuye el gasto cardíaco, tanto en sujetos sanos como en pacientes con cardiopatías. En pacientes con alteración severa de la función miocárdica, el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede inhibir el efecto estimulante del sistema nervioso simpático necesario para mantener la función cardíaca adecuada.

El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos en los bronquios y bronquiólos produce aumento de la resistencia de la vía aérea por la actividad parasimpática sin oposición. Este efecto en pacientes con asma u otras afecciones broncoespásmicas es potencialmente peligroso.

### **INDICACIONES:**

**TIMOPTIC-XE** está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con:

- Hipertensión Ocular.
- Glaucoma Crónico de Ángulo Abierto.
- Afaquia y Glaucoma.
- Glaucoma Secundario (algunos antecedentes).
- Ángulos estrechos y antecedentes de cierre de ángulo estrecho espontáneo o inducido iatrogénicamente en el ojo opuesto, en quienes es necesaria la reducción de la presión intraocular (ver **PRECAUCIONES**).

### **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:**

La dosis de inicio habitual es de una gota de **TIMOPTIC-XE** al 0,25% en el/los ojo/s afectado/s una vez al día. Si la respuesta clínica no es adecuada, la dosificación puede cambiarse a una gota de **TIMOPTIC-XE** al 0,50% en el/los ojos afectado/s una vez al día. Invertir el frasco cerrado y agitarlo una vez antes de cada aplicación. No es necesario agitar el frasco más de una vez.

De ser necesario, puede instituirse un tratamiento concomitante con otros medicamentos que reduzcan la presión intraocular, en asociación con **TIMOPTIC-XE**. No se recomienda el uso tópico conjunto de dos bloqueantes beta-

MCQ

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José Nerone  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldental  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

adrenérgicos (ver **PRECAUCIONES**). Otras medicaciones tópicas deben administrarse con una anticipación no inferior de 10 minutos antes de la aplicación de **TIMOPTIC-XE**.

Cuando se utiliza oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, la absorción sistémica se reduce. Esto puede resultar en un aumento de la actividad local.

### **Como Transferir Pacientes desde otros Tratamientos**

Cuando se transfiere un paciente de Maleato de Timolol a **TIMOPTIC-XE**, el primero debe discontinuarse luego de la adecuada dosificación diaria, y debe comenzarse el tratamiento con **TIMOPTIC-XE** con la misma concentración al día siguiente.

Cuando se transfiere un paciente en tratamiento con otro betabloqueante oftálmico tópico, ese agente debe discontinuarse después de un día de dosis adecuada y comenzar el tratamiento al día siguiente, con 1 gota de **TIMOPTIC-XE** al 0,25% en el/los ojo/s afectado/s una vez al día. La dosis puede aumentarse a una gota de **TIMOPTIC-XE** al 0,50% una vez al día si la respuesta clínica es inadecuada.

Cuando un paciente es transferido de un agente antiglaucomatoso único diferente de un bloqueante beta-adrenérgico oftálmico tópico, continuar con el agente en uso y agregar una gota de **TIMOPTIC-XE** al 0,25% en el ojo afectado una vez por día. Al día siguiente, discontinuar el agente antiglaucomatoso usado previamente y continuar con Maleato de Timolol. Si se requiere una respuesta mayor, sustituir la concentración de **TIMOPTIC-XE** al 0,25% por la de 0,50%.

### **CONTRAINDICACIONES:**

**TIMOPTIC-XE** está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal; bloqueo sinoauricular; bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca evidente; shock cardiogénico.
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

### **PRECAUCIONES:**

Al igual que con otras drogas oftálmicas aplicadas por vía tópica, este compuesto puede ser absorbido sistémicamente.

Las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de bloqueantes beta-adrenérgicos pueden presentarse con la administración tópica.

### **Reacciones cardio-respiratorias**

La insuficiencia cardíaca debe ser adecuadamente controlada antes de comenzar el tratamiento con **TIMOPTIC-XE**.

En pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca, se deben observar los posibles signos deterioro de estas enfermedades y se debe controlar su frecuencia de pulso.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nérolit  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 4  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Luego de la administración de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos se informaron complicaciones respiratorias, incluyendo la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, y complicaciones cardíacas, incluyendo excepcionalmente la muerte asociada a insuficiencia cardíaca. Estas son complicaciones potenciales del tratamiento con **TIMOPTIC-XE**.

En pacientes con insuficiencia renal leve/moderada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), **TIMOPTIC-XE** debe utilizarse con precaución y sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

### **Trastornos vasculares**

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

### **El enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes con Diabetes Mellitus**

Los bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) que están recibiendo insulina o hipoglucemiantes orales. Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

### **El enmascaramiento de la Tirotoxicosis**

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos de hipertiroidismo (por ejemplo, taquicardia). Los pacientes sospechosos de desarrollar tirotoxicosis deben ser manejados con cuidado para evitar la retirada brusca de bloqueantes beta-adrenérgicos que podría precipitar una tormenta tiroidea.

### **Anestesia quirúrgica**


La necesidad o conveniencia de retiro de bloqueantes beta-adrenérgicos antes de la cirugía mayor es controversial. Si es necesario durante la cirugía, los efectos del de bloqueantes beta-adrenérgicos pueden ser revertidos por suficientes dosis de agonistas adrenérgicos.

### **Otros**

Los pacientes que ya estén recibiendo un bloqueante beta-adrenérgico oral y a quienes se les administra **TIMOPTIC-XE** deben ser observados por la posibilidad de un potencial efecto aditivo ya sea en la presión intraocular o en los efectos sistémicos conocidos del beta-bloqueo. No se recomienda el uso tópico conjunto de dos bloqueantes beta-adrenérgicos.

En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Esto requiere contraer la pupila con un miótico. El Maleato de Timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila. Si el **TIMOPTIC-XE** es empleado para reducir la presión intraocular elevada en glaucoma de ángulo estrecho, debe utilizarse junto con un miótico y nunca solo. Se han reportado desprendimientos de coroides con la administración de terapias de supresión acuosa (por ej. timolol, acetazolamida) luego de procedimientos de filtración.

MCA

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Noroni  
Gerente

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



**TIMOPTIC-XE** no ha sido estudiado en pacientes que utilizan lentes de contacto. En un estudio clínico, el tiempo requerido para eliminar el 50% de la solución gellan del ojo fue de hasta 30 minutos.

### Riesgo de Reacción Anafiláctica

Mientras toman beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos, pueden tornarse más reactivos a repetir esos eventos con tales alérgenos, ya sean accidentales, de pruebas de diagnóstico o terapéuticos. Tales pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

### Interacciones con Drogas

Aunque el Maleato de Timolol utilizado solo tiene poco o ningún efecto sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha informado la aparición de midriasis resultante del tratamiento concomitante con epinefrina. En el tratamiento combinado de **TIMOPTIC-XE** y epinefrina existe el riesgo potencial de midriasis. Existe la posibilidad de efectos sumatorios y aparición de hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administra **TIMOPTIC-XE** junto con bloqueantes cálcicos, drogas depletoras de catecolaminas, antiaritmicos, parasimpaticomiméticos u otros agentes bloqueantes beta-adrenérgicos (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La administración de bloqueantes beta-adrenérgicos por vía oral puede exacerbar la hipertensión de rebote que aparece luego de la supresión de clonidina.

### Empleo durante el Embarazo

**TIMOPTIC-XE** no ha sido estudiado en el embarazo humano. El uso de **TIMOPTIC-XE** requiere que se evalúen los beneficios esperados frente a los posibles riesgos.

### Madres en Período de Amamantamiento

El Timolol es detectable en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias de **TIMOPTIC-XE** en lactantes, debe decidirse si suspender la lactancia o la droga, teniendo en cuenta la importancia de esta última para la madre.

### Empleo en Niños

La solución oftálmica de Maleato de Timolol ha resultado eficaz y bien tolerada en niños; sin embargo, la formulación de Maleato de Timolol que se encuentra en el **TIMOPTIC-XE** aún no ha sido estudiada en grupos pediátricos.

### PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe advertir a los pacientes que, ante el desarrollo de cualquier reacción ocular, particularmente conjuntivitis y reacciones en los párpados, deben consultar de inmediato al médico sobre la continuidad del tratamiento con **TIMOPTIC-XE**.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para evitar el contacto del extremo del gotero con el ojo o las estructuras circundantes.

MCQ

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José Néstor  
 Director

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldental  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436





También se debe instruir a los pacientes acerca de la contaminación de las soluciones oculares con bacterias comunes conocidas por provocar infecciones oculares en caso de manipulación inapropiada. Del uso de soluciones contaminadas puede resultar un daño serio al ojo y la pérdida subsiguiente de la visión.

Se debe advertir también a los pacientes que de desarrollar una condición ocular intercurrente (por ejemplo, trauma, cirugía o infección ocular), deben consultar de inmediato a su médico respecto al uso continuado del frasco multidosis que poseen.

Se ha informado queratitis bacteriana asociada con el uso de frascos de dosis múltiples de productos oftálmicos tópicos. Dichos frascos fueron contaminados inadvertidamente por pacientes que, en la mayoría de los casos, presentaban una enfermedad corneana concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Se debe desaconsejar el uso de este producto a pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, o insuficiencia cardíaca (ver CONTRAINDICACIONES).

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Se recomienda una cuidadosa observación del paciente cuando se administre un beta-bloqueante a pacientes que estén recibiendo drogas depletoras de las catecolaminas tales como la reserpina, debido a posibles efectos aditivos y a la aparición de hipotensión y/o marcada bradicardia, que puede producir vértigo, síncope o hipotensión postural.

Existe la posibilidad de hipotensión, trastornos de la conducción aurículo-ventricular (AV) e insuficiencia ventricular izquierda en pacientes en tratamiento con un agente beta-bloqueante cuando se agrega al régimen terapéutico un bloqueante cálcico por vía oral. La naturaleza de cualquier efecto adverso cardiovascular tiende a depender del tipo de bloqueante cálcico utilizado. Los derivados de la dihidropiridina, tales como la nifedipina, pueden llevar a la hipotensión, mientras que el verapamilo o el diltiazem tienen una mayor propensión a producir trastornos de la conducción AV o insuficiencia ventricular izquierda cuando se utilizan con un betabloqueante.

El uso concomitante de bloqueantes beta-adrenérgicos y digitálicos, tanto con diltiazem o con verapamilo pueden tener efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción AV.

Los antagonistas cálcicos orales pueden utilizarse en combinación con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos cuando la función cardíaca es normal, pero deben evitarse en pacientes con función cardíaca deteriorada.

Los bloqueantes cálcicos intravenosos deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben agentes bloqueantes beta-adrenérgicos.

Con el tratamiento combinado de inhibidores de CYP2D6 (ej. quinidina, ISRSs) y Timolol se han reportado efectos sistémicos de beta-bloqueo potenciado (Ej. disminución de la actividad cardíaca).

### **REACCIONES ADVERSAS:**

**TIMOPTIC-XE** es generalmente bien tolerado. En estudios clínicos, la queja más frecuente relacionada con la droga fue visión borrosa transitoria (6,0%), que duraba de 30 segundos a 5 minutos después de la instilación.

Las siguientes reacciones adversas posibles, probables o definitivamente relacionadas con la droga, ocurrieron con una incidencia de por lo menos 1% en estudios clínicos controlados con tratamiento activo.

#### **Oculares**

MC9

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Neroni  
Aboderant

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



- Ardor y sensación de pinchazo, congestión de la conjuntiva, secreción, sensación de cuerpo extraño, prurito.

Las siguientes reacciones adversas informadas para el Maleato de Timolol, ya sea en estudios clínicos o desde que la droga se comercializa, son potenciales reacciones adversas de **TIMOPTIC-XE** en su administración ocular.

### Órganos de los Sentidos

- Signos y síntomas de irritación ocular, incluyendo conjuntivitis, blefaritis, queratitis, sensibilidad corneana disminuida y sequedad de ojos. Trastornos visuales, incluyendo cambios de refracción (debido a la suspensión del tratamiento con mióticos en algunos casos), diplopía, ptosis, desprendimiento coroidal luego de cirugía de filtración (ver **PRECAUCIONES**), tinnitus.

### Cardiovasculares

- Bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebro-vascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, paro cardíaco, edema, claudicación, Síndrome de Raynaud, pies y manos frías.

### Respiratorias

- Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente), insuficiencia respiratoria, disnea, tos.

### Generales

- Cefalea, astenia, fatiga, dolor torácico.

### Dermatológicas

- Alopecia, rash psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis.

### Hipersensibilidad

- Signos y síntomas de reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria, rash localizado y generalizado.

### Sistema Nervioso/Psiquiátricos

- Mareos, depresión, insomnio, pesadillas nocturnas, pérdida de memoria, parestesia.

### Neuromusculares

- Aumento de signos y síntomas de miastenia grave.

### Digestivos

- Náuseas, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, dolor abdominal.

### Urogenitales

- Disminución de la libido, Enfermedad de Peyronie, disfunción sexual.

### Inmunológicas

- Lupus eritematoso sistémico.

### Trastornos musculoesqueléticos

- Mialgia.

### Potenciales Efectos Colaterales

MCA

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.  
 José Nérolis  
 Apoderador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

- Los efectos colaterales informados en la experiencia clínica con Maleato de Timolol por vía oral pueden considerarse como efectos colaterales potenciales del Maleato de Timolol oftálmico (ver **prospectos de Maleato de Timolol de administración oral**).

Los siguientes eventos adversos han sido informados pero no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con maleato de timolol: edema macular cistoide afáquico, congestión nasal, anorexia, efectos sobre el SNC (por ejemplo, cambios de conducta incluyendo confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, somnolencia y otros trastornos psíquicos), hipertensión, fibrosis retroperitoneal y pseudopenfigoide.

## **EFFECTOS SISTÉMICOS DE LOS AGENTES BETABLOQUEANTES**

### **Insuficiencia cardíaca**

La estimulación simpática puede ser esencial para el apoyo de la circulación en personas con disminución de la contractilidad cardíaca y su inhibición por un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos podría precipitar una insuficiencia más severa.

En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca, la depresión continua del miocardio con agentes betabloqueantes durante cierto tiempo, en algunos casos puede conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Ante el primer signo o síntomas de insuficiencia cardíaca debe suspenderse la administración de **TIMOPTIC-XE**.

### **Enfermedad Broncoespástica**

La inhibición de la estimulación simpática por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede precipitar broncoespasmo severo e incluso fatal en personas susceptibles. **TIMOPTIC-XE** está contraindicado en pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Si un paciente que se encuentra en tratamiento con **TIMOPTIC-XE** presenta broncoespasmo, el **TIMOPTIC-XE** debe discontinuarse de inmediato.

### **Debilidad muscular**

Se informó que el bloqueo beta-adrenérgico aumenta la debilidad muscular de manera coherente con ciertos síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada). En raros casos se informó que el timolol aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con síntomas miasténicos.

## **EFFECTOS COLATERALES POTENCIALES**

Debido a los efectos potenciales de los agentes betabloqueantes sobre la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si se producen signos o síntomas de disminución del flujo sanguíneo cerebral después del inicio del tratamiento con **TIMOPTIC-XE**, se deberá considerar un tratamiento alternativo.

Los siguientes efectos colaterales adicionales han sido informados en experiencias clínicas con maleato de timolol sistémico, y podrían considerarse efectos potenciales del maleato de timolol oftálmico:

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
Moderador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

**Generales**

Dolor en las extremidades, disminución de la tolerancia al ejercicio

**Cardiovasculares**

Bloqueo AV (2º o 3er grado), bloqueo senoauricular, edema pulmonar, agravamiento de insuficiencia arterial, agravamiento de angina de pecho, vasodilatación

**Digestivas**

Vómitos

**Endocrinos**

Hiperglucemia, hipoglucemia

**Tegumentos**

Prurito, sudoración, dermatitis exfoliativa

**Musculoesqueléticos**

Artralgia

**Sistema nervioso**

Vértigo, debilidad local

**Psiquiátricos**

Disminución de la concentración, aumento de los sueños

**Hematológicos**

Púrpura no trombocitopénica

**Respiratorios**

Rales

**Urogenitales**

Impotencia, dificultades en la micción

**Pruebas de laboratorio clínico**

La administración sistémica de maleato de timolol rara vez se ha asociado con cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar. Se produjeron aumentos leves del nitrógeno ureico en sangre, el potasio sérico y el nivel sérico de ácido úrico y triglicéridos, así como disminuciones leves de la hemoglobina, el hematocrito y el colesterol HDL, pero no fueron progresivos ni se asociaron con manifestaciones clínicas.

**ESTUDIOS CLÍNICOS****TIMOPTIC-XE**

En estudios multicéntricos paralelos con control activo y doble enmascaramiento en pacientes con presión intraocular elevada no tratada mayor de 22 mmHg en uno o ambos ojos, **TIMOPTIC-XE** 0,5% y **TIMOPTIC-XE** 0,25% administrado una vez por día tuvieron un efecto de disminución de la presión intraocular equivalente a la misma concentración de Maleato de Timolol administrado dos veces por día (Véase la tabla a continuación).

Para los cinco estudios comparativos independientes que se presentan en la tabla a continuación, el criterio que ingreso fue una presión intraocular mayor de 22 mmHg en uno o ambos ojos después de un período sin medicación de

MCA

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Neroni  
4000455

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

una semana para la mayoría de los medicamentos contra el glaucoma y de hasta tres semanas para los antagonistas beta-adrenérgicos de uso oftálmico. Las dosis utilizadas fueron una gota de **TIMOPTIC-XE** en cada ojo afectado una vez por día contra una gota de Maleato de timolol en cada ojo afectado dos veces por día.

Media de cambio de la presión intraocular (mmHg) desde la evaluación basal en la concentración valle (trough) (inmediatamente antes de la dosis matutina) para la semana final del estudio con doble enmascaramiento

CONCENTRACIÓN	TIMOPTIC-XE (n)	Maleato de timolol (n)	Semana
0,25%	-5,8 (94)	-5,9 (96)	12
0,25%	-6,0 (74)	-5,9 (73)	12
0,50%	-8,3 (110)*	-8,2 (111)*	12
0,50%	-5,6 (189)	-6,3 (94)	24
0,50%	-6,4 (212)	-6,1 (109)	24

\*La presión intraocular basal estaba elevada en comparación con los otros estudios debido a una mayor presión intraocular e los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo.

En un estudio de las concentraciones plasmáticas de timolol, la exposición sistémica de timolol fue inferior a la normal cuando voluntarios sanos recibieron **TIMOPTIC-XE** 0,5% una vez por día que cuando recibieron Maleato de Timolol 0,5% dos veces por día.

En comparación con Maleato de Timolol 0,5% administrado dos veces por día, en tres estudios clínicos, **TIMOPTIC-XE** 0,5% administrado una vez por día redujo menos la frecuencia cardíaca media y produjo bradicardia con menor frecuencia (véase PRECAUCIONES). En la concentración valle (24 horas después de la dosis de **TIMOPTIC-XE**, 12 horas después de la dosis de Maleato de Timolol), la disminución media de la frecuencia cardíaca fue de 0,8 latido/minuto para **TIMOPTIC-XE** y de 3,6 latidos por minuto para Maleato de Timolol, mientras que a las dos horas después de la dosis, la disminución media fue comparable (3,8 latidos/minuto para **TIMOPTIC-XE** y 5 latidos/minuto para Maleato de Timolol).


### ESTUDIOS EN ANIMALES

No se observaron efectos oculares adversos en monos y Conejos a los que se administró **TIMOPTIC-XE** tópicamente en estudios de 12 meses y un mes de duración, respectivamente. DL50 of timolol administrado por vía oral es 1190 y 900 mg/kg en hembras de ratones y ratas, respectivamente. La DL50 de la goma gellan por vía oral es mayor de 5000 mg/kg en ratas.

### CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

En un estudio de administración oral de maleato de timolol, de dos años de duración, en ratas se produjo un incremento estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) en la incidencia de feocromocitomas suprarrenales en ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (300 veces\*\* la dosis máxima recomendada en el ser humano). No se observaron

MCA

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc  
José Neroni  
Pharmaceuticals

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



diferencias similares en ratas a las que se administraron dosis orales equivalentes a 25 o 199 veces la dosis oral máxima recomendada para seres humanos.

En un estudio de administración oral de por vida en ratones, se produjeron incrementos estadísticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ) en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinoma mamario en hembras de ratones a 500 mg/kg/día (500 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos), pero no a 5 o 50 mg/kg/día. En un estudio ulterior en ratas hembras, en el cual los exámenes se limitaron al útero y a los pulmones, se observó nuevamente un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares a 500 mg/kg/día.

La mayor ocurrencia de adenocarcinoma mamario se asoció con elevaciones de los niveles séricos de prolactina, observadas en hembras de ratones a las que se administró timolol a 500 mg/kg/día, pero no en dosis de 5 o 50 mg/kg/día. Una mayor incidencia de adenocarcinomas mamarios en roedores se ha asociado con la administración de varios otros agentes terapéuticos que eleven la prolactina sérica, pero no se ha establecido ninguna correlación entre los niveles séricos de prolactina y los tumores mamarios en seres humanos. Además, en mujeres adultas que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de maleato de timolol, la dosis oral máxima recomendada para seres humanos, no se observaron cambios clínicamente significativos en la prolactina sérica.

En estudios de administración oral de goma gellan administrada a ratas hasta por 105 semanas en concentraciones de hasta 5% de su dieta y a ratones por 96-98 semanas en concentraciones de hasta 3% de su dieta, no se observaron signos manifiestos de toxicidad ni incremento en la incidencia de tumores.

El maleato de timolol careció de potencial mutagénico cuando se evaluó in vivo (ratón) en la prueba de micronúcleos y el ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e in vitro en un análisis de transformación de células neoplásicas (hasta 100 mcg/ml). En las pruebas de Ames, las mayores concentraciones de timolol utilizadas, 5000 o 10.000 mcg/placa, se asociaron con elevaciones estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) de reversiones observadas con la cepa de prueba TA100 (en siete análisis replicados), pero no en las tres cepas restantes. En los análisis con la cepa de prueba TA100, no se observó una relación dosis-respuesta constante ni la relación entre las reversiones de prueba y las de control alcanzó un valor de 2. Este valor en general se considera el criterio para una prueba de Ames positiva.

La goma gellan careció de potencial mutagénico cuando se evaluó in vivo (ratón) y en la prueba de micronúcleos con dosis de hasta 450 mg/kg. Además, la goma gellan en concentraciones de hasta 20 mg/ml no fue mutagénica en cantidades detectables en los siguientes análisis in vitro:

- 1) síntesis no programada de ADN en la prueba de hepatocitos de rata,
- 2) prueba de mutagénesis de células V-79 de mamífero y
- 3) prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

Mez

Mercck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Aprobador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

En las pruebas de Ames, la goma gellan (en concentraciones de hasta 1000 mcg/placa, que es el límite de solubilidad) no indujo un incremento de 2 veces o mayor en las reversiones en relación con el solvente de control. Por lo tanto, no tiene mutagenicidad detectable.

Estudios de reproducción y fertilidad en ratas no revelaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras en dosis de hasta 150 veces la dosis oral máxima recomendada para seres humanos.

Un estudio de reproducción y fertilidad de dos generaciones en ratas tratadas con concentraciones en la dieta de hasta 5% de goma gellan no revelaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras.

\*\* La dosis diaria oral máxima recomendada de timolol es de 60 mg. Una gota de **TIMOLOL-XE 0,5%** contiene aproximadamente 1/300 de esta dosis, que es de alrededor de 0,2 mg.

### CATEGORÍA DE EMBARAZO

Estudios de Teratogenicidad con timolol en ratones y conejos en dosis de hasta 50 mg/kg/día (50 veces la dosis oral máxima recomendada para seres humanos) no revelaron evidencias de malformaciones fetales. Aunque se observó osificación fetal tardía con esta dosis en ratas, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo postnatal de las crías. Las dosis de 1.000 mg/kg/día (1.000 veces la dosis oral máxima recomendada para seres humanos) fueron tóxicas para la madre en ratones y produjeron aumento del número de resorciones fetales. También se observó aumento de las resorciones fetales en Conejos en dosis 100 veces mayores que la dosis oral máxima recomendada en seres humanos, en este caso, sin toxicidad maternal aparente.

Estudios de teratogenicidad en ratas con goma gellan al 2,5, 3,8 y 5% en su dieta no revelaron incrementos en las incidencias globales de malformaciones fetales en comparación con los valores del grupo de control. No se observaron anomalías esqueléticas relacionadas con el tratamiento con goma gellan.


### SOBREDOSIFICACIÓN:

Se han reportado casos de sobredosificación inadvertida con Maleato de Timolol que produjeron efectos sistémicos similares a los observados con bloqueantes beta-adrenérgicos de uso sistémico tales como mareos, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo y bloqueo cardíaco (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se deben considerar las siguientes medidas terapéuticas específicas:

- (1) Bradicardia sintomática: administrar sulfato de atropina por vía intravenosa en una dosis de 0,25 a 2 mg para inducir el bloqueo vagal. Si la bradicardia persiste, debe administrarse clorhidrato de isoproterenol intravenoso con precaución. En los casos refractarios, se debe considerar la utilización de un marcapasos cardíaco transvenoso.
- (2) Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado): administrar clorhidrato de isoproterenol o insertar un marcapasos cardíaco transvenoso.
- (3) Hipotensión: administrar tratamiento farmacológico con un vasopresor simpaticomimético como dopamina, dobutamina o levarterenol. En los casos refractarios se informó que es útil el clorhidrato de glucagón.

MA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
  
 José Néron  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

(4) Insuficiencia cardíaca aguda: debe instituirse de inmediato el tratamiento convencional con digital, diuréticos y oxígeno. En los casos refractarios se sugiere el uso de aminofilina intravenosa. Si fuera necesario, a continuación podría administrarse clorhidrato de glucagón, cuya utilidad ha sido informada.

(5) Broncoespasmo: administrar clorhidrato de isoproterenol. Pude considerarse el tratamiento adicional con aminofilina.

Timolol no se dializa fácilmente.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL ENVASE:**

Se expendirá en envases (Ocumeter Plus) de 2,5 ml.

- Envases Ocumeter Plus conteniendo 2,5 ml: el mismo consiste de un envase translúcido de polietileno de alta densidad, que incluye el gotero en la misma pieza, una sección aflautada flexible, la cual se puede presionar para dispensar las gotas, y una tapa de dos piezas ensambladas. El mecanismo de esta tapa, opaca, blanca, permite perforar la membrana del gotero en el momento inicial del uso del producto, luego cierra, actuando como una tapa única durante el período de uso. Dos tiras pequeñas perforadas, colocadas sobre la etiqueta del envase, y extendiéndose hacia la tapa, permiten corroborar si el envase no ha sido violado.

**TIMOPTIC XE** es una solución estéril clara incolora o casi incolora y ligeramente viscosa.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Almacenar por debajo de 25°C. Evitar el congelamiento. Proteger de la luz.

**PLAZO DE CONSERVACIÓN:**

Luego de abrir el frasco, el medicamento se puede conservar como máximo 28 días.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACION DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGIA, ADMINISTRACION, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

DIRECTOR TECNICO: Sebastián Goldentul - Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.372

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerón  
A. Odderador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436



7190



---

Importado y Comercializado por:

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Avda. Del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires

---

Fabricado en Francia por:

**MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

Route de Marsat - Riom

63963 Clermont - Ferrand

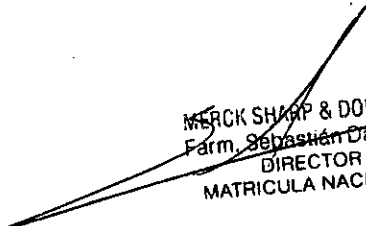
CEDEX 9 - FRANCIA

---

Última Revisión ANMAT:.....

MCA

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
Apoederado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC. 15  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE SOBRE TIMOPTIC-XE™

Sírvase leer cuidadosamente este folleto antes de comenzar a tomar su medicamento, incluso si ha renovado recientemente su receta. Parte de la información contenida en el folleto anterior podría haber cambiado.

Recuerde que su médico ha prescrito este medicamento exclusivamente para usted. Nunca se lo entregue a nadie más.

### ¿Qué es TIMOPTIC-XE?

**TIMOPTIC-XE** (maleato de timolol, MSD) es una solución oftálmica estéril que contiene timolol como componente activo. Este colirio también contiene un Nuevo vehículo para la administración que se obtiene de una sustancia natural. Este vehículo permite que la gota instilada en el ojo forme un gel límpido y transparente cuando entra en contacto con el ojo. Este gel aumenta el tiempo de contacto del timolol con el ojo.

**TIMOPTIC-XE** se encuentra disponible en dos concentraciones. Cada mililitro de **TIMOPTIC-XE** 0.25% o **TIMOPTIC-XE** 0,5% contiene 2.5 mg o 5 mg de timolol como componente activo.

Además, **TIMOPTIC-XE** contiene los siguientes componentes activos: goma Gellan, manitol, trometamina y agua para inyectables. Se agrega bromuro de benzododecina como conservante.

Cada frasco ampolla de **TIMOPTIC-XE** 0.25% o **TIMOPTIC-XE** 0,5% contiene 2,5 ml de solución.

**TIMOPTIC-XE** es un medicamento betabloqueante de uso oftálmico que disminuye la presión intraocular.

### Titular de la autorización del producto:

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Avda. Del Libertador 1410

Vicente López - Prov. de Buenos Aires

### Fabricante del producto:

**MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

Route de Marsat - Riom

63963 Clermont – Ferrand

CEDEX 9 - FRANCIA

### ¿Por qué el médico me ha recetado TIMOPTIC-XE?

**TIMOPTIC-XE** se le ha recetado para disminuir la presión elevada en el interior de su ojo y para tratar el glaucoma.

La presión intraocular elevada puede dañar el nervio óptico, con deterioro de la visión y posible ceguera. Generalmente usted percibe pocos síntomas que indiquen que la presión está elevada en el interior de su ojo. Es necesario un examen de su médico para determinar este hecho. Si la presión en el interior de su ojo está elevada, se requerirán exámenes y mediciones periódicas de la presión intraocular.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

Jose Nerone  
Aboderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15438

MCA



**¿Qué debo saber antes de utilizar TIMOPTIC-XE y durante su administración?**

**¿Quién no debe utilizar TIMOPTIC-XE?**

No debe utilizar TIMOPTIC-XE si:

- presenta o ha presentado en el pasado ciertos problemas respiratorios serios, tales como asma
- padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- padece ciertas enfermedades cardíacas (tales como latidos lentos o irregulares)
- presenta o se sospecha que presenta hipersensibilidad (alergia) a cualquiera de sus componentes

Si no está seguro si debe utilizar TIMOPTIC-XE, consulte a su médico o farmacéutico.

**¿Qué debo informar a mi médico antes del tratamiento con TIMOPTIC-XE o durante él?**

Informe a su médico cualquier problema médico que padezca actualmente o que hubiese padecido en el pasado:

- problemas cardíaco (tales como enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o presión arterial baja)
- alteraciones de la frecuencia cardíaca (tales como latidos cardíacos lentos o irregulares)
- problemas de mala circulación sanguínea (tales como síndrome de Raynaud)
- problemas pulmonares o respiratorios (tales como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- diabetes u otros problemas con el azúcar de la sangre
- enfermedad de la glándula tiroides

Informe a su médico antes de alguna operación que está utilizando TIMOPTIC-XE, porque podría modificar los efectos de algunos medicamentos durante la anestesia.

Informe también a su médico si es alérgico a algún medicamento.

Si sospecha que TIMOPTIC-XE está produciendo alguna reacción alérgica (por Ejemplo, erupción cutánea o enrojecimiento y picazón en el ojo), suspenda su utilización y contacte a su médico de inmediato.

Informe a su médico si presenta alguna infección ocular, si experimenta una lesión en el ojo, se somete a una operación ocular o presenta alguna reacción, incluidos síntomas nuevos o agravados.

Si utiliza lentes de contacto blandos debe consultar a su médico antes de utilizar TIMOPTIC-XE.

**Uso en niños.**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

**Uso en el embarazo.**

MC

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerón  
Gerente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 13436

Informe a su médico si está embarazada o intenta quedar embarazada. Su médico decidirá si usted debe utilizar **TIMOPTIC-XE**.

**Uso en la lactancia.**

No utilice **TIMOPTIC-XE** mientras esté amamantando. Consulte a su médico si pretende amamantar.

**¿Puedo utilizar TIMOPTIC-XE con otros medicamentos?**

Informe a su médico sobre cualquier otro medicamento, incluso otros colirios, que estuviese recibiendo o planea utilizar, incluso los de venta libre. Esto es particularmente importante si está tomando medicamentos para disminuir la presión arterial o para el tratamiento de la diabetes, las enfermedades cardíacas o la depresión.

**¿Puedo manejar u operar maquinarias mientras esté utilizando TIMOPTIC-XE?**

Su visión puede estar borrosa transitoriamente por 30 segundos a 5 minutos inmediatamente después de la colocación de **TIMOPTIC-XE** en su ojo. Asegúrese de ver correctamente antes de conducir un vehículo a motor u operar maquinaria. Este producto se asocia con otros efectos colaterales que podrían afectar su capacidad para conducir u operar maquinarias. (Véase **¿Que efectos indeseables podría experimentar con TIMOPTIC-XE?**).

**¿Cómo debo utilizar TIMOPTIC-XE?**

La dosis inicial habitual es una gota de **TIMOPTIC-XE** 0,25% en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez por día. En algunos casos, su médico podría indicarle una gota de **TIMOPTIC-XE** 0,5% en el(los) ojo(s) afectado(s) una vez por día.

Si su médico le recomienda utilizar **TIMOPTIC-XE** con otro colirio, este otro medicamento debe administrarse al menos 10 minutos antes que **TIMOPTIC-XE**.

No cambie la dosis que le recomiende su médico. Si debe suspender el tratamiento consulte a su médico de inmediato.

**TIMOPTIC-XE**

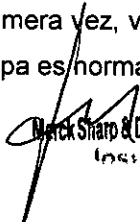
Invierta el envase cerrado y agítelo una vez antes de cada aplicación. No es necesario agitar el envase más de una vez.

No permita que la punta del envase toque el ojo o las áreas circundantes. Podría contaminarse con bacterias que causan infecciones oculares, las que pueden llevar a daño serio del ojo, incluso a pérdida de la visión. Para evitar una posible contaminación del envase, mantenga la punta alejada del contacto con cualquier superficie.

**Instrucciones para el uso:**

1. Antes de utilizar el medicamento por primera vez, verifique que la Tira de Seguridad del frente del frasco esté intacta. Una muesca entre el frasco y a tapa es normal en un frasco cerrado.

MCA

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Int  
Inc.

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 18436



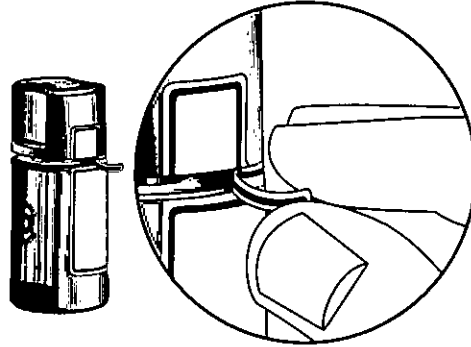
Flechas de apertura ▶



Tira de seguridad ▶

2. Desprenda la Tira de Seguridad para romper el sello.

Muesca ▶



3. Invierta el frasco cerrado y agite UNA VEZ antes de cada aplicación. (no es necesario agitar el frasco más de una vez.)

4. Para abrir el frasco, desenrosque la tapa girándola como lo indican las flechas en su cara superior. Cuando se abre el frasco por primera vez, no tire de la tapa directamente hacia arriba y afuera del frasco. Si tira de la tapa directamente hacia arriba, el envase no funcionará correctamente.

Área de presión con el dedo ▶



5. Inclina la cabeza hacia atrás y tire ligeramente hacia abajo su párpado inferior para que se forme un bolsillo entre el párpado y el ojo.

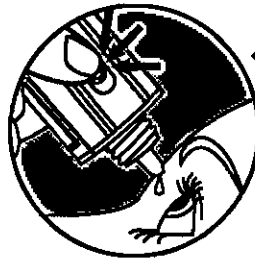
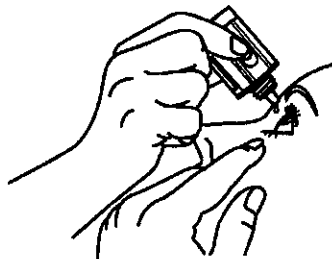
Mez

Mercck Sharp & Dohme (Argentina) Inc  
José Nérolit  
Aprobado:

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Eam. Sebastián Darlo Goldental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



6. Invierta el frasco y presione ligeramente con el pulgar y el índice en el área señalada como "Área de presión con el dedo" (como se ilustra) hasta instilar una sola gota en el ojo, de acuerdo con la indicación de su médico.

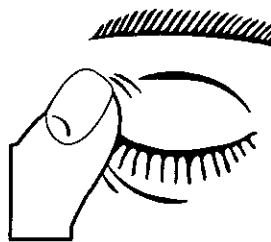


Área de presión con el dedo

**NO TOQUE EL OJO O EL PÁRPADO CON LA PUNTA DEL FRASCO GOTERO.**

Los medicamentos de uso oftálmico, si se manipulan en forma incorrecta, pueden contaminarse con bacterias comunes que causan infecciones oculares. Podría producirse daño ocular serio con pérdida ulterior de la visión por el uso de medicamentos oftálmicos contaminados. Si cree que su medicamento se ha contaminado o si presenta una infección ocular, comuníquese con su médico de inmediato para consultarlo sobre la continuidad de la utilización de este frasco.

7. Después de utilizar **TIMOPTIC-XE**, presione un dedo en el ángulo interno del ojo, al lado de la nariz (como se ilustra) por 2 minutos. Esto ayuda a que **TIMOPTIC-XE** permanezca en su ojo.



8. Si a dispensación de la gota es dificultosa la primera vez después de la apertura, tape el frasco y apriete (NO DEMASIADO) y luego retire la tapa girándola en dirección opuesta como lo indican las flechas ubicadas en la parte superior.

9. Repita los pasos 5 y 6 para el otro ojo si así lo indica su médico.

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc  
 José Verón  
 DIRECTOR TECNICO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

- 10. Tape el frasco y gire la tapa hasta que haga contacto con el frasco firmemente. La flecha en el lado izquierdo de la tapa debe estar alineada con la flecha del lado izquierdo del rótulo del frasco para que el cierre sea correcto. Si intenta ajustar la tapa más allá del punto de resistencia (aquel en el cual las flechas del rótulo y de la tapa coinciden) podría dañar el frasco y/o la tapa.
- 11. La punta del gotero está diseñada para suministrar una gota pre-medida, por lo tanto, NO agrande el orificio de la punta del gotero.
- 12. Cuando haya utilizado todas las dosis, habrá un pequeño remanente de **TIMOPTIC-XE** en el frasco. No debe preocuparse por ello, ya que se agregó una pequeña cantidad adicional de **TIMOPTIC-XE** y usted recibirá la cantidad completa de **TIMOPTIC-XE** que le ha indicado su médico. No intente retirar el exceso de medicamento del frasco.

**¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?**

Si coloca demasiadas gotas en su ojo o traga el contenido del frasco, entre otros efectos, podría sentirse mareado, presentar dificultad para respirar o percibir que su corazón late más lentamente. Debe comunicarse con su médico de inmediato.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**¿Qué debo hacer si salteo una dosis?**

Utilice **TIMOPTIC-XE** como se lo indicó el médico. Si saltea una dosis, aplíquela lo antes posible. Sin embargo si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis saltada y continúe con su esquema de dosificación habitual.

**¿Cuáles son los efectos indeseables que podría tener TIMOPTIC-XE?**

Cualquier medicamento puede tener efectos indeseables previstos e imprevistos, llamados efectos colaterales. Aunque no se producirán todos los efectos colaterales mencionados, si experimenta alguno de ellos podría requerir atención médica.

**TIMOPTIC-XE** generalmente no causa problemas. Ocasionalmente, los pacientes experimentan visión borrosa transitoriamente. Generalmente dura entre 30 segundos y 5 minutos inmediatamente después de la instilación de la gota.

Los efectos colaterales posibles menos frecuentes incluyen síntomas oculares como ardor y escozor, enrojecimiento ocular, sequedad ocular, secreción, sensación de cuerpo extraño en el ojo y picazón. Además, podrían producirse los siguientes efectos colaterales: zumbidos en los oídos, dolor de cabeza, cansancio, mareos, depresión, insomnio,

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Nerone  
40002227

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



pesadillas, pérdida de la memoria, hormigueo, náuseas, diarrea, molestias estomacales, sequedad de boca, dolor de pecho, desmayos, palpitaciones y latidos cardíacos irregulares, disminución de la frecuencia cardíaca, hinchazón o frialdad en manos y pies, respiración agitada, tos, caída del cabello, erupción, picazón u otras reacciones de tipo alérgico más severas, dolor muscular, disfunción sexual y disminución del deseo por mantener relaciones sexuales.

Otros efectos colaterales también podrían producirse raramente y algunos de ellos pueden ser serios. Consulte con su médico o farmacéutico para obtener mayor información sobre estos efectos colaterales. Ambos tienen un listado de efectos colaterales más completo.

Sírvase informar a su médico [o farmacéutico] de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas o cualquier otra manifestación inusual.

**¿Dónde puedo obtener más información sobre TIMOPTIC-XE y la presión intraocular elevada o el glaucoma?**

Puede obtener más información de su médico o farmacéutico, quienes cuentan con información más detallada sobre TIMOPTIC-XE y su afección ocular.

**¿Cuánto tiempo debo conservar mi medicamento?**

No utilice este medicamento después de la fecha impresa en el envase.

**TIMOPTIC-XE** debe utilizarse como máximo 28 días después de la apertura del vial.

**¿Cómo debo almacenar mi TIMOPTIC-XE?**

**TIMOPTIC-XE:** Almacenar a 25°C o menos. Proteger de la luz. No congelar.

**Otra información**

Para evitar una posible contaminación, mantenga la punta del envase sin contacto con ninguna superficie. Conserve todos los medicamentos alejados de los niños en condiciones seguras.

Puede obtenerse más información de su médico o farmacéutico, quienes cuentan con la información para prescribir completa.

**¿Cuándo se revisó por última vez este prospecto?**

Este prospecto fue revisado por última vez .....

*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*

MCA

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose Nerone  
Agodas 2010

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Gordentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436