

## **TIMOBRIM®**

**Brimonidina Tartrato 0,2%**

**Timolol Maleato 0,68%**

### **Solución Oftálmica Estéril**

Industria Argentina

**Venta bajo receta**

### **Composición**

Cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene: Brimonidina Tartrato 0,2 g; Timolol Maleato (equivalente a 0,5 g de Timolol) 0,68 g. Excipientes: Cloruro de Sodio 0,378 g, Cloruro de Benzalconio 0,01 g; Fosfato Monobásico de Sodio 0,4 g, Hidroxipropil-beta-ciclodextrina 0,819 g, Fosfato Dibásico de Sodio 0,3 g, Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico para ajustar pH, Agua purificada c.s.p 100 ml.

### **Presentación**

Envases conteniendo 5 ml de solución oftálmica estéril.

### **Acción Terapéutica**

Código ATC: S01 E D51

Antiglaucomatoso. Reductor de la presión intraocular.

### **Indicaciones**

TIMOBRIM® está indicado para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto o con hipertensión ocular que no responden satisfactoriamente a la monoterapia para la reducción de la presión intraocular (PIO) o en aquellos casos en que su uso se considere apropiado.

### **Características Farmacológicas**

#### **Mecanismo de Acción**

TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) es una solución de uso oftálmico que reduce la presión intraocular (PIO) mediante la reducción en la producción de humor acuoso y por el aumento del flujo de salida uveoescleral, presentando por lo tanto propiedades antiglaucomatosas. Está constituido por la asociación de un agonista alfa-2-adrenoreceptor selectivo, la Brimonidina y un agente bloqueador no selectivo de los receptores beta-adrenérgicos, el Timolol. Dichas sustancias se utilizan individualmente para controlar la presión intraocular en humanos.

La presión intraocular (PIO) elevada representa el principal factor de riesgo en la pérdida del campo visual en el glaucoma. Cuanto mayor es el nivel de presión intraocular, mayor es la posibilidad de daños al nervio óptico y pérdida del campo visual. TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) es una asociación de dos sustancias con propiedades reductoras de la presión intraocular (PIO) a través de mecanismos diferentes. Tanto la Brimonidina como el Timolol, presentan un rápido inicio de acción, con efecto hipotensor ocular pico observado dos horas después de la administración para la Brimonidina y una a dos horas para el Timolol. La reducción significativa de

la presión ocular puede mantenerse por períodos de hasta 12 horas para la Brimonidina y de 24 horas para el Timolol. La Brimonidina es un potente agonista del receptor alfa-2-adrenérgico, que en estudios funcionales y de unión con receptores radiactivos es de aproximadamente 1000 veces más selectiva para el adrenoreceptor alfa-2 que para el adrenoreceptor alfa-1. Las afinidades en los adrenoreceptores humanos alfa-1 y alfa-2 son ~2000 nM y ~2 nM, respectivamente. Esta selectividad produce la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en microvasos relacionados con trasplantes retinianos humanos. Estudios fluorofotométricos realizados en animales y en humanos sugieren que Brimonidina Tartrato presenta un doble mecanismo de acción: reduce la presión intraocular mediante la reducción de la producción de humor acuoso y aumenta el flujo de salida uveoescleral no dependiente de la presión. El Timolol es un agente bloqueador de los receptores beta1 y beta2 adrenérgicos (no selectivo) que se combina en forma reversible con una parte de la membrana celular, el receptor beta-adrenérgico, y así inhibe la respuesta biológica habitual que ocurre con la estimulación de dicho receptor. Este antagonismo competitivo bloquea el estímulo de los receptores beta-adrenérgicos a través de catecolaminas que tienen una actividad beta-adrenérgica estimulante (agonista), ya sea que se origine de una fuente endógena o exógena. La reversión de este bloqueo puede estar acompañada por el aumento de las concentraciones del agonista, que restablecerá la respuesta biológica habitual.

Todavía no se ha establecido totalmente el mecanismo exacto de acción del Timolol Maleato en la disminución de la presión intraocular, a pesar de que un estudio con fluoresceína y estudios de tonografía indican que su acción predominante puede estar relacionada con una reducción de la formación de humor acuoso. La solución oftálmica de Timolol Maleato 0,68%, un beta-bloqueador no selectivo, reduce la PIO mediante la disminución de la producción de humor acuoso. La administración tópica de la solución oftálmica de Brimonidina Tartrato 0,2% disminuye la presión intraocular, con un efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares. La Brimonidina Tartrato 0,2% no presenta efectos sobre la función pulmonar o taquicardia inducida por ejercicios. Se halló que los efectos cardiovasculares de la Brimonidina Tartrato 0,2% durante el ejercicio en voluntarios sanos estaban limitados a una leve supresión de la presión arterial sistólica, que fue clínicamente irrelevante, durante el período de recuperación tras el test en la cinta para andar. El Timolol Maleato es un agente bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos que no presenta actividad simpaticomimética intrínseca significativa, actividad de depresión miocárdica directa o actividad anestésica local (estabilizador de membrana).

### **Posología y Modo de Uso**

La dosis recomendada es una gota en el/los ojo(s) afectado(s) dos veces por día (con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre las dosis). TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) es una solución de uso tópico, exclusivamente oftálmico, siendo un medicamento de administración crónica.

### **Farmacocinética**

La Brimonidina Tartrato se absorbe sistémicamente en individuos jóvenes y de edad avanzada luego de la instilación ocular de Brimonidina Tartrato 0,2%. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas son bajas y la sustancia se elimina rápidamente de la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan dentro de 1-4 horas tras la administración, con un Tmax promedio de 2 horas. La vida media aparente de la Brimonidina en la circulación sistémica fue aproximadamente de 3 horas en promedio tras la administración ocular en una dosis única o múltiple. La Cmax plasmática promedio de la Brimonidina es de 0,0413 ng/ml para los jóvenes y de 0,0524 ng/ml para personas de edad avanzada tras una dosis única. Luego de la administración de dos dosis diarias durante 10 días, la Cmax plasmática promedio de la Brimonidina es de 0,0585 ng/ml. La absorción y la eliminación sistémica no son afectadas por la edad, así como no se observan diferencias estadísticamente significativas en plasma con relación a la Cmax, a la vida media y al ABC de la Brimonidina.

Luego de la administración tópica en humanos, la Brimonidina presenta una unión de aproximadamente el 29% a las proteínas plasmáticas. La proporción sangre-plasma de la radiactividad total es de aproximadamente 1 tras la administración oral de Brimonidina-C14.

La Brimonidina no es metabolizada extensamente en el ojo humano, pero es extensamente metabolizada sistémicamente en humanos. La metabolización ocurre principalmente en el hígado, más probablemente por el citocromo P450 y la aldehído oxidasa.

Las principales vías metabólicas de la Brimonidina son la oxidación del carbono alfa de la parte quinoxalina en un derivado quinoxalino-2,3-diona y la ruptura oxidativa del anillo imidazolina en arilguanidina. Los metabolitos quinoxálicos son posteriormente metabolizados por glucuronidación.

Luego de la administración oral, la Brimonidina y sus metabolitos son rápidamente eliminados de la circulación sistémica por excreción urinaria en animales y humanos. Una pequeña fracción de la dosis es excretada inalterada en la orina.

La rápida eliminación por el metabolismo sistémico en metabolitos polares parece limitar la distribución tisular y exposición corporal a la Brimonidina.

La exposición sistémica al Timolol tras la administración oral en humanos está bien caracterizada. El Timolol administrado por vía oral se absorbe en forma rápida y casi completa (~90% de biodisponibilidad). Concentraciones plasmáticas detectables de Timolol ocurren dentro de la media hora siguiente a la administración y las concentraciones plasmáticas pico ocurren cerca de una a dos horas tras la administración. La vida media de eliminación aparente de Timolol en plasma es de 4 horas. La vida media permanece esencialmente inalterada en pacientes con insuficiencia renal moderada.

El Timolol se metaboliza parcialmente en el hígado y el Timolol y sus metabolitos son excretados por los riñones. El Timolol no se une extensamente a las proteínas plasmáticas (~60%). Después de una administración oral, el Timolol sufre un moderado metabolismo de primer paso (~50%). Sólo una pequeña cantidad de sustancia inalterada aparece en la orina, junto con sus metabolitos, tras la administración oral.

## **Contraindicaciones**

TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) está contraindicado en pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico, pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula del producto.

### **Precauciones**

#### **Generales**

Debe controlarse en forma habitual la presión intraocular (PIO) de los pacientes tratados con medicamentos que la reducen.

TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante.

Hubo relatos de queratitis bacteriana asociada con el uso de recipientes de dosis múltiples de productos oftálmicos de uso tópico. Dichos recipientes fueron contaminados en forma accidental por los pacientes que, en la mayoría de los casos, presentan una enfermedad corneana concomitante o ruptura de la superficie epitelial ocular.

#### **Hipersensibilidad**

Debido a la presencia de Brimonidina en la fórmula, TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) debe utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros agonistas alfa-adrenoreceptores. Anafilaxia: durante el tratamiento con beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a varios alérgenos pueden mostrarse más reactivos a la exposición repetida accidental, con finalidad de diagnóstico o terapéutica a dichos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de Epinefrina utilizada para tratar reacciones anafilácticas, dado que el Timolol puede atenuar los efectos beta-agonistas de la Epinefrina. En dichos casos, deben considerarse alternativas a la Epinefrina.

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

TIMOBRIM® (Brimonidina tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) contiene Cloruro de Benzalconio como conservante, que puede depositarse en las lentes hidrofílicas. Por lo tanto no debe administrarse mientras se utilizan lentes de contacto, las lentes de contacto deben retirarse antes de la aplicación del colirio y volver a colocarse como mínimo 15 minutos después de la aplicación.

#### **Desprendimiento coroidal**

Se informaron casos de desprendimiento coroidal tras cirugías filtrantes con la administración de un tratamiento supresor de la producción de humor acuoso (por ejemplo Timolol, acetazolamida). El tratamiento de ojos con desprendimiento coroidal crónico o recurrente debe incluir la interrupción de todas las formas de tratamiento supresor de la producción de humor acuoso y el tratamiento intensivo de la inflamación endógena.

## **Cirugías**

Cirugía Mayor: la necesidad o conveniencia de suspender el uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de una cirugía mayor, es controvertida. En caso de ser necesario durante la cirugía, los efectos de los agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden revertirse mediante la administración de dosis suficientes de agonistas adrenérgicos.

## **Tiroides**

Tirotoxicosis: los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ocultar ciertos signos clínicos (por ejemplo, taquicardia) de hipertiroidismo. Los pacientes que se sospecha pueden desarrollar tirotoxicosis deben ser tratados con cuidado para evitar una suspensión repentina de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos que pueden precipitar una crisis tiroidea.

## **Musculoesqueléticas**

Debilidad muscular: Se informó que el bloqueo beta-adrenérgico potencia la debilidad muscular relacionada con determinados síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopia, ptosis y debilidad generalizada). Se informó que el Timolol raramente aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos.

## **Cerebrovasculares**

Insuficiencia cerebrovascular: debido a los posibles efectos de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos en la presión arterial y el pulso, estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si se presentan signos o síntomas que sugieren el desarrollo de una reducción en el flujo cerebral tras el inicio del tratamiento con TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%), debe considerarse un tratamiento alternativo.

## **Hígado y riñones**

TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal; debe tenerse cuidado al tratar a dichos pacientes.

## **Manejo de vehículos y maquinarias**

El uso de TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) puede potencialmente producir fatiga y/o somnolencia en algunos pacientes. Debe advertirse a los pacientes que llevan a cabo actividades peligrosas, como manejar automóviles u operar máquinas, sobre la posibilidad de presentar una disminución del alerta mental durante el tratamiento.

## **Interacciones**

Antihipertensivos/glucósidos cardiacos: considerando que TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) puede reducir la presión arterial, se recomienda tener cuidado en el uso concomitante con medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos.

Bloqueadores beta-adrenérgicos: debe observarse a los pacientes que reciben agentes bloqueadores beta-adrenérgicos en forma oral y Timolol por vía tópica, debido a los posibles efectos aditivos del bloqueo beta-adrenérgico, tanto

sistémico como sobre la presión intraocular. No se recomienda el uso concomitante de dos bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos.

Antagonistas del calcio o medicamentos depletores de las catecolaminas: se recomienda un control cuidadoso cuando el Timolol Maleato se administra a pacientes que reciben bloqueadores de los canales del calcio vía oral o intravenosa y medicamentos que causan depleción de las catecolaminas tales como la reserpina o agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Existe la posibilidad de ocurrencia de efectos aditivos y la producción de hipotensión, disturbios de conducción atrioventricular, insuficiencia ventricular izquierda y/o bradicardia acentuada.

Depresores del sistema nervioso central: A pesar de que no se llevaron a cabo estudios específicos sobre interacciones con TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) y depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos), debe considerarse la posibilidad de un efecto aditivo o de potenciación.

Epinefrina: Se informó en forma ocasional la midriasis resultante del tratamiento concomitante de Timolol con epinefrina.

Quinidina: se informó el bloqueo beta-adrenérgico potenciado (por ejemplo disminución de los latidos cardiacos) durante el tratamiento combinado de Quinidina con Timolol, posiblemente debido a que la Quinidina inhibe el metabolismo del Timolol vía las enzimas P-450, CYP2D6.

Clonidina: los agentes bloqueadores adrenérgicos pueden exacerbar la hipertensión de reacción tras la supresión de la Clonidina. No hubo informes de exacerbación de la hipertensión de reacción con Timolol Maleato oftálmico.

Antidepresivos tricíclicos: se informó que los antidepresivos tricíclicos disminuyen el efecto hipotensivo de la clonidina sistémica. No se sabe si el uso simultáneo de estos agentes con Timobrim (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) en seres humanos puede interferir en el efecto reductor de la PIO.

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes tras la administración de Timobrim (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%). Sin embargo, se recomienda tener cuidado con los pacientes que toman antidepresivos tricíclicos que pueden o no afectar el metabolismo de recaptación de las aminas circulantes.

## **Advertencias**

### **SOLO PARA USO TÓPICO OFTÁLMICO.**

Si se presentan signos de reacciones graves de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento.

Como para muchos otros medicamentos de uso tópico oftálmico, se advierte que las sustancias presentes en esta asociación pueden ser absorbidas en forma sistémica.

Las mismas reacciones adversas encontradas con la administración sistémica de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden ocurrir con la administración tópica. Por ejemplo, tras la administración sistémica u oftálmica de Timolol fueron informadas reacciones respiratorias graves y reacciones cardiacas, incluso muerte por broncoespasmo en pacientes con asma bronquial y raramente muerte en asociación con insuficiencia cardiaca (ver CONTRAINDICACIONES)).

## **Cardiacas**

Insuficiencia cardiaca: debido a la presencia de Timolol en la fórmula, la insuficiencia cardiaca debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%). En pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca grave, deben buscarse signos de insuficiencia cardiaca y verificar la frecuencia del pulso. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares graves.

## **Páncreas**

Diabetes Mellitus: los agentes bloqueadores beta adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente en aquellos con diabetes lábil) que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales. Los agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden ocultar signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

## **Oculares**

Glaucoma de ángulo cerrado: TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) no debe utilizarse en forma aislada en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado.

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fecundidad

A las dosis oftálmicas recomendadas para humanos, no se evidenciaron efectos carcinogénicos ni mutagénicos en animales de laboratorio.

Se observa un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y malignos y adenocarcinomas mamarios en ratones de laboratorio hembra que recibieron una dosis 42.000 veces mayor que la dosis máxima oftálmica recomendada para humanos.

## **Embarazo**

Embarazo Categoría C

No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en seres humanos Timobrim (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) debe utilizarse durante la gestación sólo si los posibles beneficios para la madre justifican los posibles riesgos para el feto.

## **Lactancia**

Se detectó Timolol en la leche humana tras la administración oral y tópica oftálmica. No se sabe si la Brimonidina Tartrato se excreta o no en la leche humana, a pesar de que se demostró que la Brimonidina tartrato se excreta en la leche en animales. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves del Timolol y de la Brimonidina Tartrato en lactantes, debe analizarse la posibilidad de suspender el tratamiento o la lactancia, considerando la importancia del medicamento para la madre.

## **Uso pediátrico**

Actualmente no se recomienda el uso de TIMOBRIM® (Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68%) en pacientes pediátricos (ver ADVERTENCIAS). Se informaron varios eventos adversos graves en asociación con la administración de solución de Brimonidina Tartrato 0,2% en lactantes con edad entre 28 días y 3 meses. (ver REACCIONES ADVERSAS)

### **Uso geriátrico**

En forma general no se observaron diferencias entre pacientes de edad avanzada y pacientes adultos de otras franjas de edad. La Cmax y vida media aparente de la Brimonidina fueron semejantes en individuos de edad avanzada (65 años de edad o más) y adultos más jóvenes, indicando que su absorción sistémica y eliminación no fueron afectadas significativamente por la edad.

### **REACCIONES ADVERSAS**

La mayoría de las reacciones adversas son transitorias y no presentan una gravedad que exija la interrupción del tratamiento. Todas las reacciones han sido informadas previamente para la Brimonidina Tartrato 0,2% o Timolol Maleato 0,68% pero con incidencias diferentes.

**Brimonidina Tartrato:** Los eventos adversos informados en >1% y < 8% de los pacientes que recibieron Brimonidina Tartrato solución oftálmica 0,2% incluyen: vértigo, síntomas respiratorios de las vías aéreas superiores, síntomas gastrointestinales, gusto anormal, sequedad de nariz, fotofobia, lagrimeo, edema conjuntival, vasoconstricción conjuntival, papilas conjuntivales y visión anormal, entre otros.

**Timolol Maleato:** Administración ocular

**Cardiovasculares:** los eventos adversos informados con Timolol incluyen el agravamiento o precipitación de ciertos trastornos cardiovasculares, pulmonares y otros relacionados con los efectos del bloqueo beta sistémico (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES), incluso arritmia, bradicardia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, manos y pies fríos, edema, bloqueo cardíaco, hipotensión, palpitación, claudicación, fenómeno de Raynaud, síncope.

**Endócrinos:** ocultamiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos (ver ADVERTENCIAS).

**Respiratorios:** broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedades broncoespásticas preexistentes), insuficiencia respiratoria, disnea y tos.

**Todo el cuerpo:** dolor de pecho, fatiga.

**Sistema nervioso/psiquiátricos:** aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, insomnio, pesadillas y pérdida de memoria.

**Piel:** alopecia, exacerbación de la psoriasis, erupción psoriásica.

**Hipersensibilidad:** signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, inclusive angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada.

**Inmunológicos:** lupus eritematoso sistémico.

**Digestivos:** náuseas, diarrea y dispepsia.

**Órganos de los sentidos:** disminución de la sensibilidad de la córnea, disturbios visuales, incluso cambios refractivos (debido a la suspensión del tratamiento miótico en algunos casos), diplopia, ptosis, desprendimiento coroidal tras una cirugía filtrante y zumbidos.

Urogenitales: disminución de la libido, enfermedad de Peyronie.

Eventos Adversos de relación causal desconocida con el Timolol: se informaron las siguientes reacciones adversas pero no se estableció una relación causal con el tratamiento con Timolol: edema macular cistoide afáquico, congestión nasal, anorexia, efectos sobre el sistema nervioso central (por ejemplo cambios de comportamiento, incluso confusión, alucinación, ansiedad, desorientación, nerviosismo, somnolencia y otros disturbios psíquicos) hipertensión, fibrosis retroperitoneal y pseudopenfigoide.

Exámenes de laboratorio clínicos: los cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio estándar raramente se asociaron con la administración sistémica de Timolol Maleato. Ocurrieron leves aumentos en el nitrógeno ureico en sangre, en el potasio sérico y en el ácido úrico sérico y triglicéridos, y una leve disminución en la hemoglobina y hematocrito y colesterol HDL pero no fueron progresivos o asociados con manifestaciones clínicas.

Timolol Maleato: Administración sistémica: Las reacciones adversas informadas en experiencias clínicas con Timolol Maleato oral pueden considerarse como posibles efectos colaterales del Timolol Maleato oftálmico  
Eventos adversos graves relatados en pacientes pediátricos

Se informaron eventos adversos graves en asociación con la administración de Brimonidina Tartrato solución oftálmica 0,2% en lactantes de 28 días a 3 meses de edad. Estas reacciones incluyeron: bradicardia, hipotensión, hipotermia, hipotonía, apnea, disnea, hipoventilación, cianosis y apatía que llevaron a la internación. Al interrumpir el tratamiento con Brimonidina Tartrato 0,2%, los lactantes se recuperaron sin secuelas.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se informaron casos de sobredosis con Brimonidina Tartrato 0,2% y Timolol Maleato 0,68% solución oftálmica en humanos. Existen informes de sobredosis accidental con solución oftálmica de Timolol Maleato que produjo efectos sistémicos similares a los observados con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos tales como vértigo, cefalea, falta de aire, bradicardia, broncoespasmo y paro cardiaco. Un estudio de pacientes con insuficiencia renal demostró que el Timolol no se dializa fácilmente.

El tratamiento de una sobredosis oral incluye medidas de apoyo y tratamiento sintomático, así como mantener las vías respiratorias libres. Debe analizarse realizar un lavado gástrico durante las primeras horas tras la ingestión de una sobredosis.

A continuación se reproducen las medidas terapéuticas específicas para el tratamiento de una sobredosis con Timolol Maleato: Lavado gástrico: en caso de ingestión. Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina vía intravenosa en una dosis de 0,25 a 2 mg para inducir el bloqueo vagal. Si la bradicardia continúa, administrar Isoproterenol Clorhidrato intravenoso con precaución. En casos refractarios, puede considerarse el uso de un marcapaso cardiaco.

Hipotensión: utilizar un agente presor simpaticomimético, como la Dopamina, Dobutamina o Levarterenol. En casos refractarios, se informó que puede ser útil utilizar Glucagón Clorhidrato. Broncoespasmo: utilizar Isoproterenol Clorhidrato. Puede considerarse un tratamiento adicional con Aminofilina.

Insuficiencia cardiaca aguda: deben instituirse inmediatamente los tratamientos convencionales con digitálicos, diuréticos y oxígeno. En casos refractarios se

sugiere utilizar aminofilina intravenosa. A ésta puede seguir, en caso de ser necesario, el Glucagón Clorhhdrato, que se informó que es útil. Bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado: utilizar Isoproterenol Clorhidrato o un marcapaso cardiaco transvenoso.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Intoxicaciones:

**Atención especializada para niños**

Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4962-6666, Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.).

**Atención especializada para adultos**

Hospital Posadas: (011) 4658-7777, Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo - Bs. As.)

Hospital Fernández: (011) 4801-5555, Cerviño 3356 (C.A.B.A.).

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperaturas entre 15 y 30 °C. Proteger de la luz.

**Mantener fuera del alcance de los niños**

Ante cualquier duda, consulte con su médico y/o farmacéutico  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 54.011

**Director Técnico:** Cecilia E. González, Farmacéutica.

**Fecha de última revisión:** 12-2007.

**Atlas Farmacéutica S.A.**

Joaquín V. González 2569, Buenos Aires, Argentina  
(C1417AQH) Tel.: (011) 4566-8188

