BRIMOPRESS® T LC

BRIMONIDINA TARTRATO 0,2%
TIMOLOL 0,5%

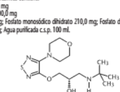
Poen

SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

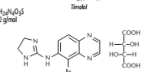
Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:
Cada 100 ml de solución oftálmica contiene:
Brimonidina tartrato 200,0 mg
Timolol (como maleato) 500,0 mg
Cloruro de sodio 320,0 mg; Fosfato monosódico dihidrato 210,0 mg; Fosfato disódico anhidro 758,0 mg; Edetato disódico dihidrato 10,0 mg; Agua purificada c.s.p. 100 ml.
Estructura química:


Timolol

Fórmula química: $C_{13}H_{24}N_4O_3S$
Peso molecular: 316,42 g/mol

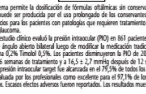

Brimonidina tartrato

Fórmula química: $C_{11}H_{10}BrN_5 . C_4H_6O_6$
Peso molecular: 442,2 g/mol

Acción terapéutica:
Combinación para uso tópico oftálmico de un agente bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos (Timolol) y un agente agonista de receptores alfa$_2$ adrenérgicos (Brimonidina), la cual produce la disminución de la presión intraocular (PIO).
Clasificación ATC: S01ED51.

Indicaciones:
Tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular y/o glaucoma de ángulo abierto cuando esté indicado un tratamiento local con una combinación de un agonista de receptores alfa$_2$ adrenérgicos y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes con intolerancia o respuesta insuficiente a otros medicamentos.
BRIMOPRESS® T LC difiere de los colirios multidosis habituales en que es libre de conservante (LC). Los conservantes pueden provocar serias reacciones alérgicas e inflamatorias en los ojos con el uso a largo plazo en condiciones crónicas, como lo es la hipertensión ocular y el glaucoma. Los colirios sin conservantes, en cambio, permiten preservar la integridad de la superficie ocular. Por esta razón, BRIMOPRESS® T LC está recomendado en pacientes con ojos sensibles.

Características farmacológicas / Propiedades:
Acción farmacológica: BRIMOPRESS® T LC solución oftálmica (Brimonidina tartrato 0,2% / Timolol 0,5%,) reduce la presión intraocular (PIO), disminuyendo la producción del humor acuoso e incrementando el flujo de salida uveoescleral. Cada uno de los componentes de BRIMOPRESS® T LC se utilizan individualmente para el control de la PIO.
La Brimonidina es un agonista de receptores alfa$_2$ adrenérgicos. Estudios fluorofotométricos en animales y seres humanos sugieren que la Brimonidina posee un mecanismo de acción dual, por reducción de la producción del humor acuoso e incremento del flujo de salida uveoescleral. El máximo efecto hipotensivo se produce a las dos horas de la aplicación de la dosis.
El Timolol es un agente bloqueante de los receptores adrenérgicos beta$_1$ y beta$_2$ (no selectivo), que carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no posee efecto estabilizante de la membrana significativo. El Timolol disminuye la presión intraocular al reducir la producción de humor acuoso.
La reducción de la presión intraocular luego de la administración de Timolol usualmente se detecta dentro de la primera media hora de la aplicación de una dosis. El efecto máximo generalmente se produce entre 1 y 2 horas después de la aplicación, pudiendo mantenerse una reducción significativa de la PIO por períodos de 24 horas con una dosis única.
Farmacocinética: Luego de la administración ocular de la solución de Brimonidina tartrato al 0,2%, los picos de las concentraciones plasmáticas se produjeron dentro de la primera a la cuarta hora y luego declinaron con una vida media sistémica de aproximadamente 3 horas.
En los seres humanos, el metabolismo sistémico de la Brimonidina tartrato es extensivo. Es metabolizada primariamente en el hígado. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la droga y sus metabolitos. Aproximadamente el 87% de una dosis radioactiva administrada oralmente fue eliminada dentro de las 120 horas, encontrándose el 74% en la orina.
En administración oral, el Timolol es rápida y completamente absorbido (alrededor del 90%). Se detecta Timolol en plasma dentro de la media hora y se observa el pico plasmático 2 horas después de la ingesta. La vida media plasmática es de aproximadamente 4 horas y se mantiene mayormente inalterado en pacientes con insuficiencia renal moderada. El Timolol es metabolizado parcialmente en el hígado y excretado junto a sus metabolitos por vía renal. El Timolol no se une extensamente a las proteínas plasmáticas.
LIBRE DE CONSERVANTE - NUEVO ENVASE OFTÁLMICO LC
BRIMOPRESS® T LC se presenta en frasco gotero OSD (Ophthalmic Squeeze Dispenser, Preservative-Free Multidose System), especialmente diseñado para formulaciones oftálmicas Libres de Conservantes (LC), el cual consiste en un sistema de filtración que impide la contaminación del contenido del envase al filtrar el aire que ingresa al frasco durante su uso. Al presionar envase, la presión obliga al sello de cierre a abrirse, permitiendo la formación de la gota. Al mismo tiempo, el flujo de aire para equilibrar presiones dentro del sistema es forzado a pasar a través de un filtro estéril (0,2 μm), frenando el ingreso de partículas y microorganismos, evitando así la contaminación del producto y prolongando la vida útil del mismo una vez abierto el envase.



Este novedoso sistema permite la dosificación de fórmulas oftálmicas sin conservantes, evitando la irritación y citotoxicidad que puede ser producida por el uso prolongado de los conservantes tradicionales, representando significativos beneficios para los pacientes con patologías que requieren tratamiento crónico, como lo es la hipertensión ocular y el glaucoma.
Estudio clínico: Un estudio clínico evaluó la presión intraocular (PIO) en 861 pacientes con hipertensión intraocular y con glaucoma de ángulo abierto bilateral luego de modificar la medicación tradicional por el uso de una combinación Brimonidina 0,2% Timolol 0,5%. Los pacientes disminuyeron la PIO de 20.8 ± 3,5 mmHg a 16,9 ± 2,6 mmHg luego de 4-6 semanas de tratamiento y a 16,5 ± 2,7 mmHg después de 12 semanas de administración de la combinación. La presión intraocular target fue alcanzada en el 79,5% de todos los ojos luego de 12 semanas. La tolerabilidad fue evaluada por los profesionales como excelente para el 97,1% de los pacientes y por el 93,4% de los pacientes propios. Escasos efectos adversos fueron reportados. Los resultados muestran que la Brimonidina 0,2% Timolol 0,5% es un tratamiento efectivo, bien tolerado y seguro para los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto.
Varios estudios controlados realizados en voluntarios sanos y pacientes, a corto y largo plazo, han demostrado que los colirios sin conservante son mejor tolerados por la superficie corneo conjuntival que los colirios con conservante, resultando menos citotóxicos con respecto al epitelio corneal, menos dañinos con respecto a la película lagrimal y, además, reducen de forma significativa los síntomas referidos por los pacientes, proporcionando una mayor comodidad de uso.

Posología y Modo de administración:
La posología recomendada es de una gota de BRIMOPRESS® T LC en el(los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.
Cuando se reemplace(n) otro(s) antiglaucomatoso(s) de uso tópico oftálmico por BRIMOPRESS® T LC, discontinuarlo(s) luego de la correspondiente administración de ese día y comenzar con BRIMOPRESS® T LC al día siguiente.
Si están siendo utilizados otros productos oftálmicos tópicos, BRIMOPRESS® T LC y los otros productos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 10 minutos.
Forma de administración: Inclinar el frasco gotero hacia abajo, presionarlo, y administrar la dosis en la conjuntiva.

Contraindicaciones:
Absolutas: Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del producto.
Relacionadas con los bloqueantes beta-adrenérgicos: Como sucede con numerosos fármacos de aplicación tópica oftálmica, el Timolol es absorbido sistémicamente. Con la aplicación tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de los bloqueantes beta-adrenérgicos.
- Asma bronquial o antecedentes de asma bronquial.
- Enfermedades obstructivas pulmonares crónicas severas.
- Insuficiencia cardíaca manifiesta.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo aurículo-ventricular de 2° ó 3° grado.
- Angina de Prinzmetal.
- Bradicardia sinusal (< 45 a 50 contracciones por minuto) o cualquier disfunción del nodo sinusal.
- Enfermedad de Raynaud y otros trastornos circulatorios periféricos.
- Feocromocitoma manifiesto.
- Hipotensión.
- Interacción medicamentosa con floctafenina o sultoprida.

Relacionadas con los agonistas de receptores alfa$_2$ adrenérgicos: Pacientes que reciben terapia con inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO).
Los niños menores a 7 años de edad y / o con un peso ≤ 20 kg, deben ser tratados con precaución y cuidadosamente monitoreados debido a la alta incidencia y severidad de efectos adversos.

Advertencias:
No inyectar. No ingerir. Producto destinado únicamente para uso oftálmico.
No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
Utilizar el producto sólo si el envase se halla intacto.
Mantener el frasco gotero cuidadosamente cerrado.
En caso de presentarse dolor en el(los) ojo(s) tratado(s), irritación o cambios en la visión, si la condición empeora o persiste más de 72 horas, suspender el uso del producto y consultar a su médico.
Contaminación de los productos tópicos oftálmicos: El producto es envasado en condiciones estériles. Para prevenir la contaminación del pico del frasco gotero, se debe evitar tocar con el envase párpados, pestañas y zonas adyacentes del ojo, o cualquier otra superficie. El manipuleo incorrecto del frasco gotero puede contaminarlo; y luego causar serios daños oculares, con la subsecuente disminución de la visión. El frasco debe cerrarse inmediatamente después de cada instilación.
Uso de lentes de contacto: Se recomienda remover las lentes antes de la instilación del producto y esperar 15 minutos para volver a colocarlas.
Timolol: Se han reportado casos de desprendimiento de coroides a causa de hipotonía ocular luego del tratamiento quirúrgico de glaucoma con la administración de agentes antiglaucomatosos que actúan disminuyendo la secreción de humor acuoso (Timolol, acetazolamida).
Como sucede con numerosos fármacos de aplicación tópica oftálmica, el Timolol es absorbido sistémicamente. Con la aplicación tópica pueden ocurrir las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de los bloqueantes beta-adrenérgicos.
Insuficiencia cardíaca: La estimulación simpática puede ser esencial para el mantenimiento de la circulación en individuos con disminución de la contractilidad miocárdica; en estos pacientes la inhibición de los receptores beta-adrenérgicos por parte de los agentes beta-bloqueantes puede precipitar una insuficiencia cardíaca más severa. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca la depresión prolongada del miocardio con agentes beta-bloqueantes, en ciertos casos, puede conducir a una insuficiencia cardíaca. Debe suspenderse la aplicación de BRIMOPRESS® T LC ante el primer signo o síntoma de insuficiencia cardíaca.
Enfermedades pulmonares obstructivas: Los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (p.ej. bronquitis crónica, enfisema) de severidad leve a moderada, enfermedades broncoespasmódicas o con antecedentes de enfermedades broncoespasmódicas que no sean asma bronquial -en la que BRIMOPRESS® T LC está expresamente contraindicado- no deben recibir agentes beta-bloqueantes.
Diabetes mellitus: Los bloqueantes beta-adrenérgicos deben ser administrados con precaución en pacientes con hipoglucemia espontánea o pacientes diabéticos (particularmente aquellos con diabetes lábil) que estén bajo tratamiento con insulina o agentes hipoglucemiantes. Los agentes beta bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.
Tirotoxicosis: Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden enmascarar ciertas manifestaciones clínicas (p.ej. taquicardia) del hipertiroidismo. En los pacientes en quienes se sospeche tirotoxicidad el tratamiento deberá ser muy cuidadoso, ya que en ellos la suspensión abrupta de los bloqueantes beta-adrenérgicos puede precipitar una "tormenta tiroidea".
Feocromocitoma: El uso de betabloqueantes en pacientes con feocromocitoma tratado, requiere una supervisión estrecha de la presión arterial.
Insuficiencia renal y/o hepática: Habitualmente se requiere una adaptación posológica en casos de riesgo cuando se administran betabloqueantes por vía sistémica.
Psoriasis: Debido a que se han reportado casos de agravamiento de esta enfermedad la indicación de beta-bloqueantes debe ser evaluada en este tipo de pacientes.
Reacciones alérgicas: En aquellos pacientes susceptibles para desarrollar una reacción anafiláctica severa o en el curso de tratamientos desensibilizantes el uso de betabloqueantes puede agravar la reacción y generar resistencia al tratamiento con adrenalina.
Anestesia general: Los betabloqueantes producen una atenuación de las reacciones reflejas simpáticas, esto puede aumentar el riesgo de la anestesia general en procedimientos quirúrgicos. El tratamiento con betabloqueantes disminuye el riesgo de arritmias, isquemia de miocardio y procesos hipertensivos perioperatorios. Es conveniente comunicar al anestesista que el paciente está en tratamiento con betabloqueantes.
Suspensión del tratamiento: No debe interrumpirse abruptamente el tratamiento con betabloqueantes; la suspensión brusca puede producir arritmias graves, infarto de miocardio o muerte súbita.
Bradicardia: Si la frecuencia cardíaca es menor de 50 a 55 latidos por minuto en reposo y además el paciente presenta síntomas asociados a la bradicardia, la posología debe ser disminuida.
Bloqueo auriculoventricular de primer grado: Debido al efecto dromotrópico negativo de los betabloqueantes, deben ser administrados con precaución en estos pacientes.
Brimonidina: Reacciones oftalmológicas: Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad ocular con el uso de soluciones oftálmicas de Brimonidina tartrato 0,2%, algunas de ellas está asociadas al incremento de la presión intraocular.

Precauciones:
A los pacientes con prescripción de una medicación para disminuir la PIO se les debe controlar la presión intraocular en forma frecuente.
Timolol: Debido a los efectos de los bloqueantes beta-adrenérgicos sobre la presión sanguínea y el pulso, estos agentes deben ser utilizados con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si los síntomas o signos sugieren una reducción del flujo de sangre en el cerebro luego de iniciada la terapia con BRIMOPRESS® T LC, debe considerarse un tratamiento alternativo.
Se han observado casos de queratitis bacteriana asociada con el uso de productos oftalmológicos tópicos en envases multidosis. En esos casos los envases multidosis habían sido inadvertidamente contaminados por los pacientes que, en la mayoría de los casos, padecían una enfermedad corneal concurrente o una lesión en la superficie del epitelio corneal.
Los betabloqueantes pueden inducir sequedad ocular. Pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.
Glaucoma de ángulo cerrado: En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Esto requiere la contracción de la pupila. El Timolol tiene efectos mínimos o inexistentes sobre la pupila.
El uso de BRIMOPRESS® T LC no es suficiente para el tratamiento de glaucoma agudo de ángulo cerrado. Por este motivo, se recomienda no ser administrado como única droga en estos pacientes.
Debilidad muscular: Se ha reportado que los betabloqueantes pueden potenciar la debilidad muscular consistente en diplopía, ptosis y debilidad generalizada.
Brimonidina: Generales: Si bien la Brimonidina tartrato 0,2% mostró un mínimo efecto sobre la presión sanguínea de los pacientes en los estudios clínicos, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares severas.
La Brimonidina no ha sido estudiada en individuos con trastornos hepáticos o renales, por lo tanto se debe tener sumo cuidado en el tratamiento de este tipo de pacientes.
BRIMOPRESS® T LC debe utilizarse con cautela en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.
Durante los estudios, se produjo una pérdida de efecto en algunos pacientes. La eficacia en la disminución de la PIO observada con Brimonidina durante el primer mes de terapia no siempre refleja los niveles de reducción a largo plazo.
Carcinogénesis - Mutagénesis - Trastornos de la fertilidad: El Timolol demostró no ser mutagénico in vivo en el test del micronúcleo y en ensayos citogénicos en ratones (dosis superiores a 800 mg/kg) e in vitro en el ensayo de transformación celular neoplásica (hasta 100 μg/mL).
Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas no han evidenciado efectos adversos en la fertilidad de hembras y machos en dosis superiores a 21.000 veces la exposición sistémica provocada por la dosis máxima recomendada en oftalmología humana.
No se han observado efectos con Brimonidina en los estudios de 21 meses y de dos años de duración en ratones y ratas a los que se administraron dosis orales de 2,5 mg/kg/día (como base libre) y 1,0 mg/kg/día respectivamente (77 y 118 veces, respectivamente, la concentración de la droga en el plasma humano con la dosis oftálmica recomendada).
La Brimonidina no resultó mutagénica o citogénica en una serie de estudios in vitro e in vivo que incluyeron el test de Ames, ensayo de huésped mediado, ensayo de aberración cromosómica en las células de ovarios de hámsters chinos (CHO), estudios citogénicos en ratones y ensayo letal dominante.
Embarazo: Los estudios de teratogenicidad con Timolol en ratones, ratas y conejos con dosis orales superiores a 80 mg/kg/día (7000 veces la exposición sistémica provocada por la dosis máxima recomendada en oftalmología) no evidenciaron malformaciones fetales.
Los estudios de reproducción efectuados en ratas con dosis orales de Brimonidina de 0,66 mg base/kg no revelaron evidencia alguna de impedimentos en la fertilidad o daños en el feto como consecuencia del uso del producto. La dosis a este nivel produjo 100 veces la concentración en plasma que se observa en seres humanos con dosis oftálmicas múltiples.
Debido a que no se han realizado estudios adecuados con BRIMOPRESS® T LC en humanos debería utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica un posible riesgo para el feto.
Lactancia: No se ha establecido si la Brimonidina es excretada en la leche humana. El Timolol ha sido detectado en la leche materna después de la administración oral y oftálmica de la sustancia. Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, deberá considerarse la suspensión del amamantamiento o la interrupción del tratamiento tomando en cuenta la importancia del producto para la madre.
Empleo en pediatría: La seguridad y eficacia del producto no han sido establecidas en pacientes pediátricos.
Interacciones: Oculares: Es necesario un control oftalmológico en el caso de la administración en forma concomitante de un colirio conteniendo adrenalina (riesgo de midriasis).
Generales
***Timolol:** Bloqueantes beta-adrenérgicos:* Los pacientes tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos orales y BRIMOPRESS® T LC concomitantemente deben ser cuidadosamente controlados debido a los potenciales efectos aditivos del beta-bloqueo, a nivel de la presión tanto intraocular como sistémica. Por lo general no deben administrarse dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos oftálmicos simultáneamente.
Antagonistas del calcio: Deberá obrarse con cuidado en la administración concomitante de bloqueantes beta-adrenérgicos, como el Timolol, y antagonistas del calcio por vía oral o endovenosa por posibles trastornos de la conducción aurículo-ventricular, insuficiencia ventricular izquierda e hipotensión arterial. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, debe evitarse la administración concomitante de estos productos.
Fármacos que reducen los niveles de catecolaminas: Se recomienda vigilar cuidadosamente la administración de betabloqueantes en pacientes que reciben fármacos que reducen los niveles de catecolaminas -como la reserpina- debido a los posibles efectos aditivos y a la presencia de hipotensión y/o bradicardia marcada, la que puede manifestarse por vértigo, síncope o hipotensión postural.
Digitálicos y antagonistas del calcio: El uso concomitante de bloqueantes beta-adrenérgicos y digitálicos y antagonistas del calcio puede causar efectos aditivos que prolongan el tiempo de conducción aurículo-ventricular.
Quinidina: Ha sido reportado una potenciación del efecto betabloqueante durante el uso combinado de Timolol y quinidina, posiblemente debido a que la quinidina inhibe el metabolismo del Timolol vía citocromo P450.
Floctafenina: En caso de shock o hipotensión asociado a la floctafenina, los betabloqueantes disminuyen la reacción cardiovascular compensatoria.
Sultoprida: Adición del efecto bradicardizante.
Amiodarona: Trastornos de la contractilidad, del automatismo y de la conducción (supresión de los mecanismos simpáticos compensatorios).
Anestésicos volátiles halogenados: Reducción de las reacciones cardiovasculares compensatorias por el efecto betabloqueante.
Antiarrítmicos clase I: Trastornos de la contractilidad, del automatismo y de la conducción (efecto aditivo).
Baclofeno: Favorece el efecto hipotensor.
Clonidina: Los agentes betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión por rebote que se da luego de suspender la clonidina. No se han reportado casos de hipertensión por rebote con Timolol oftalmológico.
Insulina, hipoglucemiantes orales: Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
Lidocaína: Está descripto que algunos betabloqueantes disminuyen el metabolismo de la lidocaína aumentando sus concentraciones plasmáticas.
Medios de contraste iodados: En el caso de shock o hipotensión debido a productos iodados los betabloqueantes reducen las reacciones cardiovasculares compensatorias.
AINE: Disminución del efecto hipotensor.
Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos: Mayor riesgo de hipotensión ortostática.
Corticoides: Disminución del efecto hipotensor.
Mefloquina: Riesgo de bradicardia (adición del efecto bradicadizante).
Brimonidina: Si bien no se han realizado estudios de interacción específicos con BRIMOPRESS® T LC debe tenerse en cuenta la posibilidad de un efecto aditivo o potenciado con depresores del CNS (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).
En estudios clínicos, la Brimonidina no tuvo efectos significativos sobre el pulso o la presión sanguínea. No obstante, dado que los agonistas alfa, como clase, pueden reducir el pulso y la presión sanguínea, debe tenerse precaución en el uso concomitante de drogas tales como beta bloqueantes (oftálmicos o sistémicos), antihipertensivos y/o glicósidos cardiotónicos.
Los antidepresivos tricíclicos han demostrado atenuar el efecto hipotensivo de la clonidina. Se desconoce si el uso concomitante de estos agentes con Brimonidina puede conducir a una interferencia en la de disminución de la PIO.
No se dispone de datos con relación al nivel de catecolaminas circulantes luego de la instilación de BRIMOPRESS® T LC. Sin embargo, se recomienda tener precaución en pacientes que están recibiendo antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo y captación de las aminas circulantes.

Reacciones adversas:
Estudios clínicos demostraron que BRIMOPRESS® T LC solución oftálmica (Brimonidina tartrato 0,2% y Timolol 0,5% como maleato) fue seguro y bien tolerado, con un aceptable perfil de seguridad. No se observaron reacciones adversas debidas a la combinación del producto específicamente.
Todas las reacciones adversas fueron reportadas previamente, con diferente incidencia, tras el uso de Brimonidina tartrato 0,2% o Timolol 0,5%.
En dos estudios clínicos realizados en 385 pacientes tratados con BRIMOPRESS® T LC durante un período de hasta 12 meses, las reacciones adversas manifestadas en aproximadamente el 15% - 10% de los individuos incluyeron, en orden descendente de frecuencia: hiperemia conjuntival y sensación de ardor.
Los eventos adversos manifestados en aproximadamente el 9% - 4% de los pacientes incluyeron, en orden descendiente de incidencia: pinchazos, prurito ocular, conjuntivitis alérgica y foliculosis conjuntival.
Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en menos del 4% de los pacientes: visión borrosa, epífora, sequedad ocular, queratitis punctata superficial, eritema de párpado, blefaritis, descarga ocular, edema de párpado, erosión de la córnea, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, edema conjuntival, conjuntivitis folicular, astenia, depresión, irritación ocular, cefalea, hipertensión, sequedad oral, somnolencia.
Los efectos adversos nuevos identificados en la evaluación postmarketing fueron: iritis, queratoconjuntivitis sicca, miosis y taquicardia.
Las reacciones adversas que fueron informadas durante el uso de alguno de los componentes y que podrían provocar efectos adversos durante el uso de BRIMOPRESS® T LC son:
***Brimonidina:** Los eventos adversos que ocurrieron en ≥ 1% - < 8% de los pacientes que recibieron Brimonidina tartrato 0,2% incluyeron:* vértigo, síntomas en las vías respiratorias superiores, síntomas gastrointestinales, gusto anormal, sequedad nasal, fotofobia, lagrimeo, edema conjuntival, decoloración de la conjuntiva, papilas conjuntivales, visión anormal, reacción alérgica, blefaroconjuntivitis, visión borrosa, bronquitis, cataratas, blanqueamiento de conjuntivas, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, tos, vértigo, dispepsia, disnea, fatiga, síndrome gripal, conjuntivitis folicular, hipercolesterolemia, hipotensión, infecciones (resfríos primarios e infecciones respiratorias), orzuelo, insomnio, queratitis, costras y desórdenes palpebrales, dolor muscular, faringitis, rash, rinitis, infección sinusal, sinusitis, queratopatía punctata superficial, defectos en el campo visual, desprendimiento vítreo, desórdenes vítreos, moscas flotantes, disminución de la agudeza visual.
***Timolol:** Las reacciones adversas informadas durante el uso de Timolol fueron:* Cardiovasculares: agravamiento o precipitación de determinados desórdenes cardiovasculares, pulmonares y otros, presumiblemente relacionados con los beta-bloqueantes sistémicos: bradicardia, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo cardíaco, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, palpitaciones, paro cardíaco, edema, claudicación, fenómeno de Raynaud, sensación de frío en manos y pies, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, agravamiento de angina pectoris. Endócrinas: enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos insulino-dependientes. Respiratorias: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedades broncoespasmódicas pre-existentes), insuficiencia respiratoria, disnea, tos. Generales: dolor de pecho, fatiga. Sistema nervioso / psiquiátrico: aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, insomnio, pesadillas, pérdida de la memoria. Dermatológicas: alopecia, rash similar a psoriasis o exacerbación de la psoriasis. Hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria, rash localizado y generalizado. Inmunológicas: lupus eritematoso sistémico. Digestivas: náuseas, diarrea, dispepsia. Sentidos especiales: disminución de la sensibilidad corneal, trastornos visuales incluyendo cambios refractivos (debidos a la interrupción de terapias mióticas en algunos casos), diplopía, ptosis, desprendimiento coroide post cirugía filtrante, tinnitus. Urogenitales: disminución de la líbido, enfermedad de Peyronie.
Reacciones adversas de relación causal desconocida: Los siguientes reacciones adversas fueron informadas, pero su relación causal con la terapia con Timolol no ha sido establecida: edema macular quístico afáquico, congestión nasal, anorexia, efectos sobre el sistema nervioso central (ej. cambios en la conducta, incluyendo confusión, alucinaciones, ansiedad, desorientación, nerviosismo, somnolencia, y otros disturbios psíquicos), hipertensión, fibrosis retroperitoneal y pseudopenfigoide.
Pruebas clínicas de laboratorio: Cambios clínicamente importantes en los parámetros estándares de laboratorio fueron raramente asociados con la administración sistémica de Timolol. Se registraron: leve incremento en el nivel de nitrógeno en urea, del potasio y ácido úrico en sangre y triglicéridos; y leve disminución de la hemoglobina, hematocritos y colesterol HDL; pero no fueron progresivos ni estuvieron asociados con manifestaciones clínicas.
Timolol (formulación sistémica): Las reacciones adversas informadas tras la administración de Timolol por vía oral pueden ser consideradas como potenciales efectos adversos para su administración por vía oftálmica.
Reporte de reacciones adversas graves en pacientes pediátricos: Han sido informadas reacciones adversas graves asociadas a la administración de Brimonidina tartrato 0.2% solución oftálmica en pacientes pediátricos (entre 28 días y 3 meses de vida). Estas reacciones incluyeron: bradicardia, coma, palidez, depresión respiratoria y somnolencia, hipotensión, hipotermia, hipotonía, apnea, disnea, hipoventilación, cianosis y aletargamiento, que derivaron en hospitalización. Tras la discontinuación en el uso de Brimonidina tartrato 0.2%, los pacientes pediátricos se recuperaron sin secuelas.

Síntomas y Tratamiento por sobredosificación:
No existe información disponible en cuanto a la sobredosis de BRIMOPRESS® T LC (Brimonidina tartrato 0,2% y Timolol 0,5%) solución oftálmica en humanos.
Han sido informadas sobredosificaciones con solución oftálmica de Timolol con manifestaciones similares a aquellas vistas con agentes beta-bloqueantes sistémicos, tales como: vértigo, dolor de cabeza, disnea, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco.
El tratamiento ante una sobredosis oral incluye terapia de soporte y sintomática. Se deben mantener despejadas las vías respiratorias. Se deberá considerar la evacuación estomacal durante las primeras horas posteriores a la sobredosis.
Un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal demostró que el Timolol no es dializado fácilmente.
Medidas terapéuticas ante la sobredosis con Timolol:
- *Lavado gástrico:* en caso de ser ingerido.
- *Bradicardia sintomática:* Administrar sulfato de atropina por vía intravenosa en una dosis de 0,25 a 2 mg para inducir la obstrucción vagal. Si la bradicardia persiste se deberá administrar isoproterenol clorhidrato por vía intravenosa con precaución. En casos refractarios se deberá considerar el uso de marcapasos cardíaco transvenoso.
- *Hipotensión:* Administrar una droga hipertensora simpaticomimética, como dopamina, dobutamina o levarterenol. En casos refractarios puede utilizarse glucagón clorhidrato.
- *Broncoespasmo:* Utilizar isoproterenol clorhidrato. Puede considerarse el tratamiento adicional con aminofilina.
- *Deficiencia cardíaca aguda:* Deberá practicarse la terapia convencional digital, diuréticos y oxígeno. En casos refractarios se recomienda la administración de aminofilina por vía intravenosa. Posteriormente, en caso de ser necesario, puede administrarse glucagón clorhidrato.
- *Obstrucción cardíaca (segundo o tercer grado):* Utilizar isoproterenol clorhidrato o marcapasos cardíaco transvenoso.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental, solicitar asistencia profesional y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:
Frasco gotero conteniendo 5 ml de solución oftálmica estéril.

INFORMACION PARA EL PACIENTE
"Lea con cuidado esta información antes de utilizar este medicamento. Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. Este medicamento se le ha recetado sólo a usted; no lo administre (o recomiende) a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier efecto no deseado no mencionado en este prospecto, informe a su médico o a su farmacéutico".

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA BRIMOPRESS® T LC?
Es un antiglaucomatoso para uso tópico oftálmico compuesto por un agente bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos (Timolol) y un agente agonista de receptores alfa$_2$ adrenérgicos (Brimonidina).
Es utilizado para el tratamiento de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con hipertensión ocular y/o glaucoma de ángulo abierto cuando esté indicado un tratamiento local con una combinación de un agonista de receptores alfa$_2$ adrenérgicos y un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos, y en pacientes con intolerancia o respuesta insuficiente a otros medicamentos.
BRIMOPRESS® T LC difiere de los colirios multidosis habituales en que es libre de conservante (LC). Los conservantes pueden provocar serias reacciones alérgicas e inflamatorias en los ojos con el uso a largo plazo en condiciones crónicas, como lo es la hipertensión ocular y el glaucoma. Los colirios sin conservantes, en cambio, permiten preservar la integridad de la superficie del ojo. Por esta razón, BRIMOPRESS® T LC está recomendado en pacientes con ojos sensibles.

CONSULTE A SU MÉDICO ANTES DE USAR BRIMOPRESS® T LC:
- Si está embarazada o en período de lactancia, dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre la eficacia y seguridad BRIMOPRESS® T LC en mujeres embarazadas y en período de lactancia.
- Si un niño recibirá BRIMOPRESS® T LC.
- Si es alérgico a alguno de los componentes de la fórmula.
- Si está tomando alguna otra medicación.
- Si tiene problemas cardíacos, circulatorios, respiratorios, renales, hepáticos, cerebrovasculares, tiroideos, suprarrenales, si va a ser operado, si es una persona diabética o depresiva, si posee, psoriasis, sequedad de córnea o debilidad muscular.
- Si ha sido operado de glaucoma.

¿QUÉ PERSONAS NO DEBEN USAR BRIMOPRESS® T LC?
Pacientes alérgicos a alguno de los componentes de la fórmula. Pacientes con problemas cardíacos, respiratorios, circulatorios, suprarrenales o hipotensos. Pacientes tratados con floctafenina o sultoprida. Los niños menores a 7 años de edad y / o con un peso ≤ 20 kg.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO:
Para uso tópico oftálmico solamente.

¿CUÁNTO, CUÁNDO Y CÓMO SE USA BRIMOPRESS® T LC?
La posología recomendada es de una gota de BRIMOPRESS® T LC en el(los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.
Cuando se reemplace(n) otro(s) antiglaucomatoso(s) de uso tópico oftálmico por BRIMOPRESS® T LC, discontinuarlo(s) luego de la correspondiente administración de ese día y comenzar con BRIMOPRESS® T LC al día siguiente.
Si están siendo utilizados otros productos oftálmicos tópicos, BRIMOPRESS® T LC y los otros productos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 10 minutos.
Forma de administración: Inclinar el frasco gotero hacia abajo, presionarlo, y administrar la dosis en la conjuntiva.
No inyectar. No ingerir. Producto destinado únicamente para uso oftálmico.
No utilizar el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
Utilizar el producto sólo si el envase se halla intacto.
Mantener el frasco gotero cuidadosamente cerrado.
En caso de presentarse dolor en el(los) ojo(s) tratado(s), irritación o cambios en la visión, si la condición empeora o persiste más de 72 horas, suspender el uso del producto y consultar a su médico.

PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN
El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo, pestañas y zonas adyacentes o cualquier otra superficie, con el fin de evitar la contaminación con bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión.
Cerrar el frasco gotero inmediatamente después del uso.

INFORMACIÓN ADICIONAL
No debe interrumpirse abruptamente el tratamiento con betabloqueantes; la suspensión brusca puede producir graves consecuencias cardíacas, incluso muerte súbita.
Se recomienda remover las lentes antes de la instilación del producto y esperar 15 minutos para volver a colocarlas.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Estudios clínicos demostraron que los eventos adversos más comunes fueron enrojecimiento y ardor ocular. Los efectos adversos menos frecuentes fueron conjuntivitis alérgica, picazón, sensación de pinchazón y folículos oculares.
Las siguientes reacciones adversas fueron escasamente reportadas: alteraciones de la visión, abundante lagrimeo, sequedad ocular, queratitis punctata superficial, hinchazón de párpados y conjuntiva, blefaritis, aumento de las secreciones oculares, alteraciones de la córnea, dolor e irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, conjuntivitis folicular, cataratas, sensibilidad aumentada a la luz, visión doble, cambios de color o sangrado de la conjuntiva, orzuelo o costras, desórdenes en los párpados y en la conjuntiva, desórdenes en el vítreo, visualización de moscas.
También se observaron: alteraciones respiratorias y digestivas, sequedad nasal, dificultad en la respiración, infecciones respiratorias, gusto anormal, boca seca, zumbidos en los oídos, dolor muscular. Además se han informado alteraciones cardiovasculares como ser: disminución o aumento de la presión arterial, alteraciones en la frecuencia cardíaca, paralización momentánea de los movimientos del corazón y de la respiración, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, paro cardíaco, sensación de frío en manos y pies. Endócrinas: enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos insulino-dependientes. Nerviosas: sensación de cosquilleo, frío o calor en el cuerpo, cansancio, depresión, dolor de cabeza, alteraciones del sueño, vértigo, pérdida de la memoria. Dermatológicas: caída del pelo, erupción cutánea, psoriasis, urticaria, reacción alérgica, lupus eritematoso y alteraciones urogenitales.
Se reportaron edema macular quístico afático, fibrosis retroperitoneal, pseudopenfigoide y alteraciones en las pruebas de laboratorio como ser: leve incremento en el nivel de nitrógeno en urea, del potasio y ácido úrico en sangre y triglicéridos; y leve disminución de la hemoglobina, hematocritos y colesterol HDL.
Los últimos efectos adversos identificados fueron: inflamación del iris, queratoconjuntivitis sicca, disminución del tamaño de la pupila, alteraciones del ritmo cardíaco.
Los reportes de reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria, coma, palidez, incapacidad de respirar, dificultad para respirar, alteración del sueño, disminución de la presión arterial, disminución de la temperatura corporal, disminución del tono muscular, coloración azul de piel y mucosas, adormecimiento, que derivaron en hospitalización.

Conservación:
Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 25°c. Proteger de la luz.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.030.

Director Técnico: Victor D. Colombari, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Junio / 2018.

Información al Consumidor
✆ 0800-333-7636

LABORATORIOS POEN S.A.U.
Bermúdez 1004 - C1407BDR Buenos Aires, Argentina
www.poen.com.ar

408 1102840
683
C.V. 1 - 2