



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BRIMONIDINA TARTRATO - TIMOLOL MALEATO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Preparados contra el glaucoma y mióticos. Agentes betabloqueantes. Timolol, combinaciones.

**Código ATC:** S01ED51.

### 3.1. Farmacodinamia

La brimonidina tartrato y el timolol maleato disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante la suma de sus mecanismos de acción.

La brimonidina tartrato es un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es mil veces más selectivo para el adrenorreceptor alfa-2 que para el adrenorreceptor alfa-1. Esta selectividad tiene como resultado la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en los microcapilares, asociadas con los xenoinjertos retinales humanos. Se estima que su efecto sobre la reducción de la PIO viene dada por el aumento del flujo de salida uveoscleral y la reducción de la formación de humor acuoso.

El timolol maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos beta1 y beta2 que no tiene actividad simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio, o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa; disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso. Aún no está claro el mecanismo de acción preciso, pero es probable que se produzca una inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico causado por una estimulación beta-adrenérgica endógena.

### 3.2. Farmacocinética

En los estudios llevados a cabo en voluntarios sanos, donde comparan los tratamientos de monoterapia con brimonidina o timolol con el tratamiento combinado de brimonidina - timolol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las AUC entre el tratamiento combinado y los tratamientos de monoterapia respectivos. Los valores medios de C<sub>max</sub> en plasma para brimonidina y timolol después de la dosis del producto combinado fueron de 0,0327 y 0,406 ng/mL respectivamente.

#### **Brimonidina**

Después de la administración ocular de una solución de colirio al 0,2% en seres humanos, las concentraciones de brimonidina en plasma son bajas. La brimonidina no se metaboliza ampliamente en el ojo humano y la unión con proteínas plasmáticas es de aproximadamente 29%. La vida media aparente en la circulación sistémica fue de





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

aproximadamente 3 horas después de dosificación tópica. Por vía oral, la brimonidina se absorbe bien y se elimina rápidamente. Alrededor del 74% de la dosis, se excreta como metabolitos en orina en un periodo de cinco días; no se detectó medicamento inalterado en la orina. Los estudios *in vitro*, usando hígado animal y humano, mostraron un metabolismo mediado en gran parte por la aldehído oxidasa y el citocromo P-450. Por lo tanto, la eliminación sistémica parece ser principalmente un metabolismo hepático. La brimonidina se une amplia y reversiblemente a la melanina en los tejidos oculares sin ningún efecto perjudicial. La acumulación no se produce en ausencia de melanina.

## **Timolol**

Después de la administración ocular de una solución de colirio al 0,5% en seres humanos sometidos a cirugía de cataratas, la concentración máxima de timolol fue de 898 ng/mL en el humor acuoso, una hora posterior a la dosis. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente. La vida media en plasma es de 7 horas. El timolol se metaboliza parcialmente en el hígado, su excreción es renal al igual que sus metabolitos. Su unión a las proteínas plasmáticas es baja.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

La brimonidina tartrato causó abortos en conejos a exposiciones sistémicas de aproximadamente 37 veces las utilizadas en la terapia en humanos; y en ratas, dosis en el orden de 134 veces las utilizadas en humanos produjeron reducción del crecimiento post natal en las crías.

En estudios con animales, se ha observado que los betabloqueantes provocan reducción en el flujo sanguíneo umbilical, reducción del crecimiento fetal, retraso en la osificación e incremento de la muerte fetal y postnatal, pero no producen teratogenicidad. Tras la administración de timolol a altas dosis a las madres, se observó embriotoxicidad (resorción) en conejos y fetotoxicidad (retraso en la osificación) en ratas.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma que requieran de la terapia conjunta con brimonidina o timolol.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

Una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) cada 12 horas.

### **5.2. Dosis máxima**

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal / hepática

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por consiguiente, se debe tener precaución con el tratamiento de estos pacientes.

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brimonidina - timolol en niños y adolescentes (de 2 a 17 años), por lo que no está recomendado en esta población. Su uso en menores de 2 años de edad está contraindicado.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Para evitar la contaminación del ojo o del colirio, se deben lavar las manos antes de usar el producto y evitar el contacto de la punta del gotero con cualquier superficie, incluidos los ojos o estructuras que los rodean.

Instilar una gota de brimonidina - timolol en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados. Como con cualquier colirio, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) o cerrar los ojos durante dos minutos, inmediatamente después de la instilación de cada gota. Esto puede disminuir las reacciones adversas sistémicas y aumentar la actividad local.

Si se está utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, éstos se deben administrar con un intervalo de, al menos, 10 minutos.

Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar por lo menos 15 minutos antes de volver a colocarlos.

Se debe informar a los pacientes que las soluciones oftálmicas, si no se manipulan adecuadamente, pueden contaminarse con bacterias comunes causantes de infecciones oculares. La utilización de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada, prurito, reacción anafiláctica.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuencia no conocida: Hipoglucemia.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Depresión.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Somnolencia, cefalea.

Poco frecuentes: Mareos, síncope.

### **Trastornos oculares**

Muy frecuentes: hiperemia conjuntival, sensación de ardor.

Frecuentes: prurito ocular, conjuntivitis alérgica, erosión corneal, queratitis punteada superficial, foliculosis conjuntival, perturbación visual, blefaritis, epifora, sequedad del ojo, descarga ocular, dolor ocular, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño.

Poco frecuentes: empeoramiento de la agudeza visual, edema conjuntival, conjuntivitis folicular, blefaritis alérgica, conjuntivitis, vítreo flotante, astenopia, fotofobia, hipertrofia papilar, dolor palpebral, blanqueado conjuntival, edema corneal, infiltrados corneales, desprendimiento vítreo.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones.

Frecuencia no conocida: Arritmia, bradicardia, taquicardia.

### **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Hipertensión.

Frecuencia no conocida: Hipotensión.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Rinitis, sequedad nasal.

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Sequedad oral.

Poco frecuente: Alteración del sabor, náuseas, diarrea.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Edema palpebral, prurito palpebral, eritema palpebral.

Poco frecuentes: Dermatitis alérgica por contacto.

Frecuencia no conocida: Eritema facial.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Condiciones asténicas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas con la combinación de brimonidina - timolol, se debe considerar la posibilidad teórica de un efecto aditivo o potenciador con depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes, o anestésicos).

Con la administración concomitantemente de colirios betabloqueantes con bloqueantes de los canales de calcio, agentes betabloqueantes adrenérgicos, antiarrítmicos (incluido amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpatomiméticos o guanitidina por vía oral, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que ocasionen hipotensión y/o una bradicardia marcada.

El uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina), produce en forma ocasional midriasis.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los agentes antidiabéticos, pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia.

El tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol puede provocar disminución de la frecuencia cardíaca, depresión y otros síntomas asociados con betabloqueo sistémico potenciado.

El uso concomitante de un betabloqueante con anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión.

La cimetidina, la hidralazina y el alcohol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de timolol.

La brimonidina está contraindicada en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y pacientes con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (como antidepresivos tricíclicos y mianserina). Los pacientes que hayan sido tratados con IMAO deberán esperar 14 días tras suspender la administración de estos, antes de iniciar el tratamiento con brimonidina - timolol.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con la solución oftálmica de brimonidina tartrato al 0,2%, en algunos casos asociadas con un incremento de la presión intraocular (PIO).

Debe tratarse con precaución en las siguientes condiciones patológicas:

Pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos (como formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada.

Pacientes con tendencia a hiperglucemia, tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, bradicardia extrema, alteración de la conducción cardíaca (bloqueo) y enfermedad cardiovascular severa.

Pacientes que padezcan acidosis metabólica y feocromocitoma no tratada.

Pacientes con enfermedad corneal.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo, así como los signos y síntomas de hipoglucemia aguda en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o pacientes con diabetes lábil.

Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que los observados con los bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicos tras la administración oftálmica tópica es menor que con la administración sistémica.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, únicamente se utilizarán betabloqueantes con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. Si es necesario suspender el tratamiento en pacientes con cardiopatía coronaria, se debe retirar el tratamiento de una manera gradual a fin de evitar trastornos del ritmo, infarto de miocardio o muerte súbita.

Los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos es posible que sean más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y que no respondan a la dosis usual de adrenalina, mientras reciben betabloqueantes.

#### 8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

En estudios epidemiológicos no se han detectado efectos de malformaciones pero se ha observado un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino con la administración





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

de betabloqueantes por vía oral. También se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (por ej. Bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) en neonatos cuando se han administrado betabloqueantes hasta el momento del parto. Se recomienda el monitoreo estrecho del neonato durante los primeros días de vida.

### 8.3. Lactancia

Se desconoce si brimonidina se excreta en la leche humana, sin embargo, datos disponibles en ratas muestran que el principio activo se excreta en la leche.

Los betabloqueantes se excretan en leche materna. Sin embargo, en dosis terapéuticas de timolol en colirio, es improbable que aparezca una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de brimonidina - timolol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Sin embargo, puede causar visión borrosa transitoria, alteración visual, fatiga y/o somnolencia que puede reducir la capacidad para conducir o utilizar máquinas. El paciente debe esperar hasta que estos síntomas desaparezcan antes de conducir o utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluidos el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.

Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (ej. Antidepresivos tricíclicos y mianserina).

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Los casos raramente notificados de sobredosis con brimonidina - timolol no resultaron en daño para el paciente.

Sobre pacientes pediátricos, publicaciones o notificados de reacciones adversas serias tras la ingestión accidental de brimonidina señalan como síntomas: depresión del sistema nervioso central, coma, normalmente temporal, o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

respiratoria y apnea que requirieron ingreso en cuidados intensivos con intubación en algunos casos. Todos los pacientes se recuperaron completamente, generalmente entre las 6 - 24 horas siguientes.

Los síntomas de sobredosis sistémica con timolol incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareos y paro cardiaco. Un estudio de pacientes mostró que timolol no se dializa fácilmente.

### 10.2. Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, manteniendo la vía aérea del paciente.

Si la administración es reciente (menos de 5 minutos), lavar los ojos con abundante agua durante 15 minutos.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

Este producto puede causar somnolencia, durante su administración evite actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Para evitar la contaminación del producto no toque o ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinaria.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2017



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

