

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TIMOFTOL 0,25% colirio en solución

TIMOFTOL 0,50% colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de TIMOFTOL 0,25% contiene 2,5 mg de timolol, equivalentes a 3,4 mg de maleato de timolol.

Cada ml de TIMOFTOL 0,50% contiene 5 mg de timolol, equivalentes a 6,8 mg de maleato de timolol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente, incolora o amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TIMOFTOL está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en:

- pacientes con hipertensión ocular
- pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto (incluyendo pacientes afáquicos)
- algunos pacientes con glaucoma secundario

4.2 Posología y forma de administración

La dosis inicial habitual es una gota de TIMOFTOL 0,25% en el ojo u ojos afectados dos veces al día. Si la respuesta clínica no es suficiente, puede cambiarse la dosis a una gota de la solución al 0,50% en el ojo u ojos afectados dos veces al día.

Si es necesario, puede administrarse con TIMOFTOL un tratamiento concomitante con mióticos, adrenalina o inhibidores de la anhidrasa carbónica. Para evitar que el principio activo sea eliminado del ojo, es necesario un intervalo de al menos 10 minutos entre las aplicaciones de diferentes medicamentos. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes β -adrenérgicos tópicos (véase 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Dado que en algunos pacientes pueden pasar varias semanas para que se estabilicen las respuestas de la reducción de la presión con TIMOFTOL, la evaluación debe incluir una determinación de la presión intraocular aproximadamente a las 4 semanas de tratamiento con TIMOFTOL.

Si la presión intraocular se mantiene en niveles satisfactorios, en muchos pacientes puede cambiarse la pauta de tratamiento a una vez al día.

Cómo cambiar pacientes de otro tratamiento

Cuando se cambia a un paciente en tratamiento con otro β -bloqueante oftálmico tópico, debe suspenderse la administración de este agente después de la dosis apropiada de un día, e iniciarse el tratamiento con TIMOFTOL al día siguiente con una gota de TIMOFTOL 0,25% en el ojo afectado dos veces al día. La dosis puede aumentarse a una gota de TIMOFTOL 0,50% dos veces al día si la respuesta clínica no es suficiente.

Cuando se cambia a un paciente en tratamiento con un único agente antiglaucomatoso que no sea un β -bloqueante oftálmico tópico, debe continuarse la administración de este agente y añadir una gota de TIMOFTOL 0,25% en cada ojo afectado dos veces al día. Al día siguiente, debe suspenderse por completo el agente antiglaucomatoso utilizado anteriormente y continuar el tratamiento con TIMOFTOL. Si se requiere una dosis más alta de TIMOFTOL, debe sustituirse por una gota de la solución al 0,50% en cada ojo afectado dos veces al día.

Ancianos: no es necesario el ajuste de dosis.

Uso en niños

La dosis inicial habitual es una gota de TIMOFTOL 0,25% en el ojo u ojos afectados cada 12 horas, además de otra terapia antiglaucomatosa. La dosis puede aumentarse a una gota de la solución al 0,50% en el ojo u ojos afectados cada 12 horas, en caso necesario. No se recomienda el uso de TIMOFTOL en niños prematuros o neonatos.

Forma de administración:

Para la administración colocar la cabeza inclinada hacia atrás, separar el párpado inferior e instilar una gota en el saco conjuntival mientras se dirige la mirada hacia arriba. Cerrar suavemente los ojos y mantenerlos cerrados durante algunos segundos. La absorción sistémica se puede reducir mediante oclusión nasolacrimal, lo que puede dar lugar a un descenso de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la acción local. Para una correcta dosificación, el frasco debe mantenerse en posición vertical durante la aplicación.

Se debe informar a los pacientes, que eviten que la punta del frasco entre en contacto con el ojo o sus anexos.

Los pacientes también deben estar informados de que si se manejan inadecuadamente las soluciones oftálmicas, se pueden contaminar con bacterias comunes que pueden causar infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede dar lugar a trastornos oculares graves y la subsiguiente pérdida de la visión.

4.3 Contraindicaciones

TIMOFTOL está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, a otros betabloqueantes o a alguno de los excipientes.
- asma bronquial o con antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- bradicardia sinusal; bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.
- distrofia corneal.

- rinitis alérgica grave e hiperreactividad bronquial.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como otros medicamentos oftálmicos tópicos, TIMOFTOL puede absorberse por vía sistémica.

Debe advertirse a los pacientes que si desarrollan cualquier reacción ocular, especialmente conjuntivitis e irritación en el párpado, deben pedir consejo a su médico inmediatamente sobre si deben continuar el tratamiento con TIMOFTOL.

Con la administración tópica pueden producirse las mismas reacciones adversas que con la administración de agentes β -bloqueantes orales.

Timolol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del seno, angina Prinzmetal, feocromocitoma no tratado, acidosis metabólica, trastornos circulatorios periféricos graves (enfermedad de Raynaud) e hipotensión.

En algunos pacientes, después del tratamiento con betabloqueantes sistémicos, se ha observado hipotensión prolongada grave durante la anestesia. Por lo tanto, se recomienda la retirada progresiva del tratamiento con timolol antes de la cirugía prevista. Como con los betabloqueantes sistémicos, si es necesaria la retirada del tratamiento con timolol oftálmico en pacientes con enfermedad coronaria, debe retirarse gradualmente.

La terapia con betabloqueantes puede enmascarar algunos síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.

Se debe evitar la administración junto a IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa).

La insuficiencia cardíaca debe estar adecuadamente controlada antes de comenzar el tratamiento con TIMOFTOL. En pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca grave, deben buscarse signos de insuficiencia cardíaca y comprobarse la frecuencia cardíaca (pulso).

Tras la administración de TIMOFTOL, se han comunicado reacciones respiratorias y cardíacas, incluida la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y raramente muerte asociada a insuficiencia cardíaca.

En los pacientes en tratamiento con un β -bloqueante sistémico a los que se administre TIMOFTOL debe vigilarse la posible aparición de un efecto aditivo sobre la presión intraocular o sobre los efectos sistémicos conocidos del bloqueo β . No se recomienda el uso de dos agentes β -bloqueantes tópicos.

Los agentes β -bloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes susceptibles de padecer hipoglucemia o pacientes diabéticos que estén en tratamiento con antidiabéticos orales o con insulina. El efecto del bloqueo β puede enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Esto requiere la contracción de la pupila con un miótico. TIMOFTOL posee un efecto mínimo o nulo sobre la pupila. Cuando TIMOFTOL se usa en el glaucoma de ángulo cerrado, debe utilizarse con un miótico y no sólo.

Se ha comunicado la aparición de desprendimiento coroideo con la administración de tratamiento supresor acuoso (p. ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Riesgo de reacción anafiláctica

Durante el tratamiento con β -bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacción anafiláctica grave frente a diferentes alérgenos pueden ser más sensibles a la exposición repetida a dichos

alergenos. Esta exposición puede ser accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Como con cualquier otro tratamiento del glaucoma, se recomienda controlar regularmente la presión intraocular y el estado de la córnea.

Deportistas: se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

TIMOFTOL contiene el conservante cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por lentes de contacto blandas. Por tanto, no debe administrarse TIMOFTOL mientras se lleven puestas lentes de contacto blandas. Las lentes de contacto deben quitarse antes de la aplicación de las gotas y no volverse a colocar antes de 15 minutos después de la administración.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aunque TIMOFTOL administrado solo tiene un efecto mínimo o nulo sobre el tamaño de la pupila, se ha comunicado ocasionalmente midriasis con el tratamiento concomitante con TIMOFTOL y adrenalina.

Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos e hipotensión y/o bradicardia marcada cuando TIMOFTOL se administra junto con un bloqueante de los canales del calcio orales, fármacos deplecionadores de catecolaminas o agentes bloqueantes β -adrenérgicos.

Cuando se administra timolol a pacientes en tratamiento con betabloqueantes orales, debe controlarse estrechamente la respuesta porque puede potenciarse el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos de los bloqueantes β -adrenérgicos.

Timolol puede absorberse a nivel sistémico y provocar las mismas interacciones que los betabloqueantes orales:

- Antagonistas del calcio: verapamilo y en menor medida diltiazem tienen un efecto negativo sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular.
- Glucósidos digitálicos parasimpaticomiméticos: la asociación con betabloqueantes puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular.
- Fármacos antiarrítmicos de clase I (p.ej. disopiramida, quinidina) y amiodarona: pueden tener un efecto de potenciación sobre el tiempo de conducción atrial e inducir un efecto inotrópico negativo. Durante el tratamiento combinado de inhibidores de la CYP2D6 (p. ej. quinidina, ISRS) con timolol, se ha comunicado la potenciación del bloqueo β sistémico (p. ej. disminución de la frecuencia cardíaca, depresión).
- Insulina y antidiabéticos orales: puede aumentar el efecto hipoglucemiante y el bloqueo beta adrenérgico puede enmascarar los signos de hipoglucemia (taquicardia).
- Anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión. Debe informarse al anestesista de que el paciente está en tratamiento con timolol.
- Cimetidina, hidralazina y alcohol: pueden inducir un aumento del nivel plasmático de timolol.

Los agentes bloqueantes β -adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha estudiado TIMOFTOL en mujeres embarazadas. Pueden producirse reacciones adversas (especialmente hipoglucemia y bradicardia) en fetos y recién nacidos. El empleo de TIMOFTOL durante el embarazo se restringirá a los casos donde el beneficio justifique los posibles riesgos.

Lactancia

Timolol se excreta en la leche humana. Por la posibilidad de reacciones adversas graves debidas a TIMOFTOL en lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este fármaco para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir reacciones adversas tales como mareo, fatiga y visión borrosa (ver sección 4.8) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con la administración ocular de esta u otras formulaciones de maleato de timolol.

[*Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$) y Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: lupus eritematoso sistémico

Trastornos del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareos, depresión

Raras: insomnio, pesadillas, pérdida de memoria, parestesia, aumento en los síntomas y signos de miastenia gravis, disminución de la libido, accidente cerebrovascular

Trastornos oculares:

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular como blefaritis, keratitis, disminución de la sensibilidad corneal, y ojos secos

Poco frecuentes: trastornos visuales como cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)

Raras: ptoxis, diplopía, desprendimiento coroideo (después de la cirugía de filtración)

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: tinnitus

Trastornos cardíacos y vasculares:

Poco frecuentes: bradicardia, síncope

Raras: hipotensión, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo cardíaco, parada cardíaca, isquemia cerebral, claudicación, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea

Raras: broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente), tos

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, dispepsia

Raras: diarrea, boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: alopecia, rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raras: enfermedad de Peyronie

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: astenia/fatiga

Exploraciones complementarias: rara vez se asociaron a la administración de maleato de timolol sistémico cambios clínicamente importantes en parámetros de laboratorio estándar. Se observaron aumentos leves del nitrógeno ureico sanguíneo, del potasio, ácido úrico y triglicéridos séricos, y disminuciones leves de la hemoglobina, del hematócrito y del colesterol-HDL, pero no fueron progresivos ni se asociaron a manifestaciones clínicas.

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas más comunes por sobredosis con betabloques son: mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, broncoespasmo, hipotensión, insuficiencia cardiaca aguda y/o paro cardíaco (ver sección 4.8 *Reacciones adversas*).

Si se ingiere, debe realizarse un lavado gástrico. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente. Se instaurará el tratamiento adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiglaucomatoso tópico
Código ATC: S01ED01

TIMOFTOL reduce la presión intraocular elevada y normal, asociada o no con glaucoma.

El comienzo de la acción de timolol suele ser rápido, ocurriendo en unos 20 minutos después de la aplicación tópica en el ojo. La reducción máxima de la presión intraocular ocurre en 1-2 horas. Descensos significativos de la presión intraocular se han mantenido por períodos de hasta 24 horas con las soluciones oftálmicas de TIMOFTOL 0,25% o 0,50%. Esta prolongada duración de acción permite el control de la presión intraocular durante las horas habituales de sueño. Observaciones repetidas durante un periodo de tres años indican que el efecto reductor de la presión intraocular de TIMOFTOL se mantiene constante.

El maleato de timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores β -adrenérgicos que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa.

El mecanismo de acción exacto por el cual TIMOFTOL reduce la presión intraocular no se ha establecido aún claramente, aunque estudios con fluoresceína y tonográficos indican que su acción predominante puede estar relacionada con una reducción en la producción de humor acuoso. Sin embargo, en algunos estudios se observó también un ligero aumento del flujo de salida.

A diferencia de los mióticos, TIMOFTOL reduce la presión intraocular con un efecto mínimo o nulo sobre la acomodación o el tamaño de la pupila, por lo que durante su uso son raros los cambios de la agudeza visual por aumento de la acomodación y no ha provocado visión oscura o borrosa, ni ceguera nocturna.

Además, no impide a los pacientes con cataratas ver alrededor de las opacidades del cristalino, como ocurre con los mióticos. Al cambiar a los pacientes de tratamiento con mióticos a TIMOFTOL, podría ser necesario corregir la refracción una vez desaparecidos los efectos del miótico.

En estudios clínicos, TIMOFTOL fue generalmente eficaz en más pacientes y produjo menos y reacciones adversas más leves que la pilocarpina o la adrenalina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración local, timolol se absorbe a través de la córnea al humor acuoso. La absorción sistémica se produce a través de las venas de la conjuntiva y también a través de la mucosa nasal tras fluir fuera del conducto nasolacrimal.

En un estudio de las concentraciones plasmáticas del medicamento se determinó la exposición sistémica al timolol tras administrar TIMOFTOL 0,50% dos veces al día. El promedio de la concentración plasmática máxima fue de 0,46 ng/ml tras la dosis matutina, y de 0,35 ng/ml después de la dosis vespertina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos en los estudios convencionales de farmacología, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad sobre la reproducción, no han indicado que exista un riesgo para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, hidróxido sódico y agua para inyección. Se añade como conservante cloruro de benzalconio 0,01%.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto el envase, el periodo de validez es de un mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TIMOFTOL 0,25% Ocumeter Plus de 3 ml, conteniendo cada ml 2,5 mg de timolol.

TIMOFTOL 0,50% Ocumeter Plus de 3 ml, conteniendo cada ml 5 mg de timolol.

El dispensador oftálmico Ocumeter Plus consta de un envase traslúcido de polietileno de alta densidad con un gotero sellado, un lado flexible y acanalado el cual se oprime para dispensar las gotas, y una tapa compuesta de 2 piezas. El mecanismo de la tapa de 2 piezas, blanca y opaca, perfora la punta del gotero sellado para su uso inicial, posteriormente se cierra formando una tapa única durante el período de utilización. El precinto se presenta mediante una tira de seguridad en la etiqueta del envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS FROSST, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38.
28027 Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TIMOFTOL 0,25%: 55.237
TIMOFTOL 0,50%: 55.236

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

18 de abril de 1980.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2008