

TIMOLOL DENVER FARMA

TIMOLOL 0,50 %

SOLUCION OFTALMICA

Industria Argentina

FORMULA

Cada 100 ml de solución oftálmica TIMOLOL DENVER FARMA contiene:

Timolol (como maleato) 500 mg

Excipientes: Fosfato disódico anhídrico, Fosfato monosódico dihidrato, Cloruro de benzalconio, agua para inyectables c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiglaucomatoso tópico.

Código ATC: S01E D01

INDICACIONES

Está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en las siguientes condiciones:

- Hipertensión ocular.
- Glaucoma de ángulo abierto crónico (incluidos pacientes atápicos).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

Timolol es un fármaco betabloqueante no selectivo (beta1 y beta2) que prácticamente carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora del miocardio y actividad anestésica local.

Administrado en forma de colirio, Timolol reduce eficazmente la presión intraocular (PIO) normal o elevada. Según se ha observado en estudios realizados con fluorometría, Timolol disminuye la formación de humor acuoso, sin afectar de forma significativa el flujo de salida (drenaje). El mecanismo celular en virtud del cual Timolol reduce la producción de humor acuoso a nivel de los procesos ciliares sigue siendo desconocido. El inicio de acción del Timolol es rápido, detectándose en general la reducción de la presión intraocular durante la primera media hora después de la instilación. La máxima reducción tiene lugar al cabo de 1-2 horas. El descenso de la presión intraocular puede mantenerse incluso durante 24 horas después de una dosis única.

Población pediátrica

Los datos disponibles con el uso de Timolol (0,25 % y 0,50 % una gota dos veces al día) son muy limitados en la población pediátrica durante un período de tratamiento de hasta 12 semanas.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: Despues de aplicación oftálmica de la solución de 5 mg/ml, puede detectarse Timolol en el humor acuoso y en el plasma. Tras administración oftálmica de la solución de Timolol 5 mg/ml dos veces al día en un número limitado de individuos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas que se hallaron fue entre 0,35 y 0,46 ng/ml. Despues de la administración de la solución de 2,5 ó 5 mg/ml se produce una reducción de la PIO, generalmente entre los 15 y 30 minutos, alcanzando su máximo entre 1 y 5 horas y manteniéndose durante unas 24 horas.

Distribución: Timolol se une aproximadamente entre 10 a 60 % a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Aproximadamente el 80 % de Timolol se metaboliza en el hígado como metabolitos inactivos.

Eliminación: La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de Timolol es de 3 a 4 horas y se mantiene esencialmente alterada en pacientes con insuficiencia renal moderada. El fármaco inalterado y sus metabolitos se excretan por vía renal.

Población pediátrica:

Como ya se ha confirmado por los datos en adultos, el 80 % de cada gota atraviesa el sistema nasolagrimal donde se puede absorber rápidamente a la circulación sistémica a través de la mucosa nasal, conjuntiva, conducto nasolagrimal, orofaringe e intestino, o la piel por donde baja la lágrima. Debido al hecho que el volumen sanguíneo en niños es menor que el de los adultos, debe tenerse en cuenta una mayor concentración en circulación.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

- Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de Timolol más baja disponible.

En caso de que la respuesta no sea satisfactoria se cambiará a 1 gota Timolol Denver Farma 0,5 % con la instilación de una gota en el ojo(s) afectado(s), 2 veces al día (mañana y tarde).

En general, el empleo de posologías superiores a una gota de la solución al 0,5 % dos veces por día no produce una mayor reducción de la presión intraocular. Si con esta dosis todavía no se controla adecuadamente

la presión intraocular, se puede instaurar un tratamiento concomitante con fármacos mióticos, adrenalina, y/o inhibidores de la anhidrasa carbónica. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar. En algunos pacientes el descenso de la presión intraocular en respuesta al tratamiento con Timolol requiere un período de estabilización, por lo que la evaluación de la eficacia del tratamiento debe incluir una determinación de la presión intraocular aproximadamente a las 4 semanas de iniciado el mismo. Si la presión intraocular se mantiene controlada, se puede reducir la posología a una dosis de mantenimiento de una gota diaria en el(o) ojo(s) afectado(s).

- Sustitución de tratamiento:

En el caso de que Timolol sustituya a otro betabloqueante administrado por vía oftálmica, terminar la administración de este último e iniciar el tratamiento al día siguiente con la posología descripta anteriormente.

Si se requiere sustituir un solo fármaco antiglaucomatoso no betabloqueante por TIMOLOL DENVER FARMA, el primer día se debe continuar con el tratamiento anterior y, además, instilar 1 gota de la dosis más baja disponible de Timolol en el ojo dos veces al día. Al día siguiente suprimir el fármaco antiglaucomatoso utilizado previamente, y continuar sólo con la dosis más baja disponible de Timolol. Si la respuesta clínica no es adecuada cambiar a 1 gota de TIMOLOL DENVER FARMA 0,5 % cada 12 horas (mañana y tarde).

Cuando el paciente esté siendo tratado con varios agentes antiglaucomatosos simultáneamente se deberá individualizar la dosificación, teniendo siempre presente la posibilidad de suspender alguno de ellos y manteniendo un control adecuado de la presión intraocular.

Forma de administración: Vía oftálmica.

La absorción sistémica se reduce cuando se realiza una oclusión nasolagrimal o cerrando los párpados durante 3 a 5 minutos, inmediatamente después de la instilación de cada gota. Esto puede dar lugar a una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local.

- Poblaciones pediátricas:

Debido a que los datos son limitados, solo se puede recomendar Timolol para el uso de glaucoma congénito primario y glaucoma juvenil primario durante un período de transición mientras se toma la decisión de instaurar un tratamiento quirúrgico y en caso de que falle la cirugía, mientras se estudian otras opciones terapéuticas.

Los médicos deben evaluar con gran atención los riesgos frente a los beneficios de un tratamiento con Timolol. Antes de iniciar un tratamiento se deberá efectuar un historial pediátrico detallado, así como una revisión a fin de determinar la presencia de anomalías sistémicas.

Debido a los escasos datos clínicos existentes, no se puede efectuar una recomendación específica sobre la posología.

Si embargo, si el beneficio supera el riesgo, se puede utilizar la menor concentración de sustancia activa disponible, solamente una vez al día. Si la presión intraocular no puede ser controlada de forma adecuada, se deberá considerar un aumento prudente de la dosis hasta un máximo de dos gotas por día en cada ojo afectado. Si se administra dos veces al día, es preferible un intervalo de 12 horas.

Adicionalmente, y en especial los recién nacidos, los pacientes deben estar monitoreados cuidadosamente por el médico durante una a dos horas posteriores a la primera instilación, controlándose estrechamente las reacciones adversas oculares y sistémicas hasta la realización de la cirugía.

Duración del tratamiento en pediatría: Este es un tratamiento temporal en la población pediátrica.

- Uso en insuficiencia hepática y renal:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice y que retiren el anillo de plástico del precinto antes de utilizarlo, para evitar lesiones en los ojos.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa (Timolol maleato), a otros betabloqueantes o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Bradicardia sinusal, síndrome de la enfermedad del seno, bloqueo sinoauricular, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiógenico.
- Rinitis alérgica grave.

- Distrofias corneales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al igual que otros medicamentos oftálmicos tópicos, Timolol se absorbe en forma sistémica. Debido al componente beta-adrenérgico, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de aparición de reacciones adversas de tipo sistémico tras la administración tópica oftálmica es inferior a la de la administración sistémica. Para disminuir la absorción sistémica ver en Posología: forma de administración.

Trastornos cardíacos:

Se deben evaluar críticamente y considerar la instauración de la terapia con otros agentes, en los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ej. Enfermedad coronaria, angina Prinzmetal, Feocromocitoma no tratado y fallo cardíaco) y que siguen una terapia hipotensora con bloqueantes. Se deben observar los pacientes con enfermedades cardiovasculares en cuanto a la aparición de signos de deterioro de estas enfermedades y reacciones adversas.

Dado el efecto negativo sobre el tiempo de conducción cardíaca, pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado deberían recibir betabloqueantes solamente guardando las debidas precauciones.

Trastornos vasculares:

Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos o alteraciones graves de la circulación periférica (por ej. Formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos, se han observado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma. TIMOLOL DENVER FARMA se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de leve a moderada, y solamente en los casos en los que el beneficio supere al riesgo potencial.

Hipoglucemia / diabetes:

Los agentes betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes susceptibles de padecer hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes labil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo:

Los betabloqueantes pueden también enmascarar determinados signos y síntomas de hipertiroidismo. Una retirada brusca de estos fármacos puede precipitar un empeoramiento de los síntomas.

Debilidad muscular:

Se ha notificado que los fármacos bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos potencian la debilidad muscular en relación con determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopia, ptosis y debilidad generalizada).

Enfermedades en la córnea:

Los betabloqueantes por vía oftálmica pueden provocar sequedad ocular. Se debe tratar con precaución a los pacientes con enfermedades de la córnea.

Otros agentes betabloqueantes:

Cuando se administra Timolol a pacientes que ya están siendo tratados con agentes betabloqueantes sistémicos, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos de los betabloqueantes sistémicos. Se debe observar estrechamente la reacción de estos pacientes. No se recomienda la administración local de dos betabloqueantes adrenérgicos.

Reacciones anafilácticas:

Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con historia de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos o no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal:

Después de procedimientos de filtración, se ha observado desprendimiento coroidal con la administración de terapia supresora acuosa (por ej. Timolol, acetazolamida).

Anestesia en cirugía:

Los preparados oftalmológicos betabloqueantes pueden bloquear los efectos de los betaagonistas sistémicos como la adrenalina. Se debe informar a los anestesiistas cuando el paciente está siendo tratado con Timolol.

Debe evitarse su administración conjunta con inhibidores de la MAO.

Lentes de contacto: TIMOLOL DENVER FARMA está desaconsejado en pacientes que utilizan lentes de contacto por el riesgo de intolerancia a las mismas producido por la disminución de la secreción lagrimal ligada a los betabloqueantes.

Advertencias sobre excipientes: El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por lentes de contacto blandas y puede cambiar el color de las lentes de contacto. Deben quitarse las lentes de contacto antes de usar este medicamento y volver a ponérselas 15 minutos después.

El cloruro de benzalconio también puede causar irritación en los ojos, especialmente si tiene ojos secos o trastornos de la córnea (la capa transparente en la parte frontal del ojo). Si siente una sensación anormal en

el ojo, escorzo o dolor en el ojo después de usar este medicamento, consulte a su médico.

Deportistas: Este medicamento por contener Timolol, puede dar lugar a un resultado analítico positivo en las pruebas de control de dopaje.

Población pediátrica: Como norma general, las soluciones de Timolol se deben utilizar con precaución en los pacientes jóvenes con glaucoma.

Es importante informar a los padres de las posibles reacciones adversas a fin de que puedan detener inmediatamente el tratamiento. Los signos a detectar son, por ejemplo, tos y respiración sibilante.

Este medicamento se debe utilizar con extrema precaución en los recién nacidos, los lactantes y los niños de corta edad, debido a la posibilidad de apnea y respiración de Cheyne-Stokes. En los recién nacidos en tratamiento con Timolol, puede ser también de utilidad un monitor portátil de apnea.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

No se han realizado estudios específicos de interacciones con el Timolol.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Existe un posible efecto aditivo que produce hipotensión y/o bradicardia marcada cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante de forma concomitante con bloqueantes orales de los canales de calcio, bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasympaticomiméticos, guanetidina.

El tratamiento con Timolol no suele tener repercusión en el tamaño de la pupila, sin embargo, cuando se utiliza junto con adrenalina, en algunos casos puede producir midriasis. Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Cuando se administra Timolol a pacientes en tratamiento con betabloqueantes orales, debe controlarse estrechamente su respuesta porque puede potenciarse el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos de los betabloqueantes.

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

- **Antagonistas del calcio:** verapamilo y en menor medida diltiazem: efecto negativo sobre la contractilidad y la conducción Aurículo-Ventricular.

- **Glucósidos digitálicos parasympaticomiméticos:** la asociación con betabloqueantes puede aumentar el tiempo de conducción Aurículo-Ventricular.

- **Clonidina:** los betabloqueantes aumentan el riesgo de hipertensión de rebote.

- **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.

- **Insulina y antidiabéticos orales:** puede aumentar el efecto hipoglucemante y el bloqueo beta adrenérgico puede emascarar la aparición de 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. Debe evitarse su administración conjunta con inhibidores de la MAO.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso del Timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar Timolol en esta condición, a menos que el beneficio de su empleo sea claramente superior al riesgo sobre la gestación y el feto.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, pero muestran un riesgo para el retraso del crecimiento intrauterino cuando se administran los betabloqueantes por vía oral. Además, cuando se han administrado betabloqueantes hasta el momento del parto, se han observado en los neonatos signos y síntomas de los betabloqueantes (por ej. bradicardia, hipotensión, trastorno respiratorio e hipoglucemias). En el caso de que se adminstre TIMOLOL DENVER FARMA hasta el momento del parto, se deberá monitorizar estrechamente al neonato durante los primeros días de vida.

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Debido a la posible aparición de efectos adversos, su médico decidirá si suspender el tratamiento con Timolol o suspender la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Este medicamento puede producir ocasionalmente mareo, fatiga y visión borrosa, que pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperemia ocular e irritación del ojo, ocurriendo aproximadamente en un 5 % y un 2 % de los pacientes respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con este medicamento y

se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raras ($<1/10,000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

- **Trastornos del sistema inmunológico:** Frecuencia no conocida: angioedema, hipersensibilidad, lupus eritematoso sistémico.

- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Frecuencia no conocida: hipoglucemias.

- **Trastornos psiquiátricos:** Raras: depresión. Frecuencia no conocida: alucinaciones, pesadillas, insomnio, amnesia.

- **Trastornos del sistema nervioso:** Poco frecuentes: cefalea. Raras: isquemia cerebral, mareo, migraña. Frecuencia no conocida: parestesia, síncope, accidente cerebrovascular

- **Trastornos oculares:** Frecuentes: visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, molestia ocular, hiperemia ocular. Poco frecuentes: erosión corneal, queratitis puntiforme, queratitis, íritis, conjuntivitis, blefaritis, agudeza visual disminuida, fotofobia, ojo seco, lagrimeo aumentado, secreción ocular, prurito en el ojo, costra en margen de párpado, sensación anormal en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, inflamación de cámara anterior, edema palpebral, hiperemias de la conjuntiva. Raras: uveítis, alteración corneal, diplopia, astenopia, eczema del párpado, eritema del párpado, prurito en el párpado, edema conjuntival, pigmentación corneal. Frecuencia no conocida: desprendimiento coroidal (después de cirugía de filtración).

- **Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes: bradicardia. Raras: infarto de miocardio. Frecuencia no conocida: parada cardíaca, bloqueo auriculoventricular (empeoramiento o menor grado completo) insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento) arritmia, palpitaciones.

- **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: hipotensión. Raras: presión arterial aumentada, edema periférico, frialdad periférica. Frecuencia no conocida: síndrome de Raynaud, claudicación intermitente.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Poco frecuentes: asma, bronquitis, disnea. Raras: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, tos, sibilancia, congestión nasal. Frecuencia no conocida: trastorno respiratorio.

- **Trastornos gastrointestinales:** Poco frecuentes: disgeusia. Raras: dispepsia, molestia abdominal, boca seca. Frecuencia no conocida: vómitos, náuseas, diarrea.

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Raras: hinchazón de cara, eritema. Frecuencia no conocida: urticaria, psoriasis (agravamiento), erupción, alopecia.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: fatiga. Frecuencia no conocida: astenia, molestia torácica.

- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Frecuencia no conocida: disfunción sexual, enfermedad de Peyronie.

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuencia no conocida: artropatía.

Al igual que otros medicamentos oftálmicos administrados de forma tópica, Timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con fármacos betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica es menor que para la de administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen reacciones observadas dentro del grupo de los betabloqueantes oftálmicos. Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con betabloqueantes oftálmicos y pueden ocurrir potencialmente con este medicamento:

- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones alérgicas sistémicas incluyendo, urticaria, erupción cutánea generalizada y localizada, prurito, reacción anafiláctica.

- **Trastornos psiquiátricos:** pérdida de memoria.

- **Trastornos del sistema nervioso:** incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis.

- **Trastornos oculares:** sensibilidad corneal disminuida, sequedad ocular, diplopia.

- **Trastornos cardíacos:** dolor torácico, edema, insuficiencia cardíaca.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** broncoespasmo. (fundamentalmente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente).

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** mialgia.

- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** disminución de la libido.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede eliminarse del ojo(s) con agua templada.

En caso de ingestión accidental, los síntomas que se podrían esperar de una sobredosis con betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

Si esto ocurre, interrumpa el tratamiento e inicie un tratamiento de mantenimiento adecuado y sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosisificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura entre 10° y 30°C. Proteger de la luz. No refrigerar

PRESENTACION

TIMOLOL DENVER FARMA 0,50 %: Se presentan en frascos goteros de 5 ml.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.086

DENVER FARMA S.A.

Mozart s/nº, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Agosto 2022

RV 12/22