

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TIMOFTOL 2,5 mg/ml colirio en solución

TIMOFTOL 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada ml de TIMOFTOL 5 mg/ml contiene 6,8 mg de maleato de timolol, equivalentes a 5 mg de timolol.

Excipientes con efecto conocido:

Un ml de colirio contiene 0,11 mg de cloruro de benzalconio.

Un ml de colirio TIMOFTOL 2,5 mg/ml contiene 29,21 mg de hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato y 8,15 mg de dihidrogenofosfato de sodio dihidrato.

Un ml de colirio TIMOFTOL 5 mg/ml contiene 30,42 mg de hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato y 6,10 mg de dihidrogenofosfato de sodio dihidrato.

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

Posología

La dosis inicial habitual es una gota de TIMOFTOL 2,5 mg/ml 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 de TIMOFTOL 5 mg/ml en el ojo u ojos afectados dos veces al día.

Si es necesario, con TIMOFTOL puede administrarse 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 simultáneo de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Dado que en algunos pacientes pueden pasar varias semanas para que se establezcan 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 al tratamiento con TIMOFTOL a pacientes de otro tratamiento

Cuando se cambia al tratamiento con TIMOFTOL a un paciente en tratamiento con otro betabloqueante oftálmico tópico, se debe suspender 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 2,5 mg/ml en el ojo afectado dos veces al día. La dosis puede aumentarse a una gota de TIMOFTOL 5 mg/ml dos veces al día si la respuesta clínica no es suficiente.

Cuando se cambia al tratamiento con TIMOFTOL a un paciente en tratamiento con un único agente antiglaucomatoso que no sea un betabloqueante oftálmico tópico, debe continuarse la administración de este agente y añadir una gota de TIMOFTOL 2,5 mg/ml 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 TIMOFTOL 5 mg/ml en cada ojo afectado dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis.

Población pediátrica

Debido a los datos limitados de que se dispone, solamente se puede recomendar el uso de timolol durante un periodo de tiempo transitorio para glaucomas primarios congénitos o glaucomas primarios juveniles, en espera de la toma de decisión respecto a una cirugía, o en espera de nuevas decisiones en el caso de un fracaso quirúrgico.

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

Debido a los limitados datos clínicos existentes, no se puede efectuar una recomendación específica sobre la posología (ver también la sección 5.1).

Sin embargo, si el beneficio supera el riesgo, se recomienda utilizar la menor concentración de sustancia activa disponible, solamente una vez al día. Si la PIO 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 los pacientes y, en especial los recién nacidos, deben estar monitorizados cuidadosamente en el centro 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.

Para el uso en pediatría puede ser suficiente la concentración de 1 mg/ml en sustancia activa, en el caso de que estuviera disponible.

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. Cuando se hace oclusión nasolacrimal o se cierran los párpados durante dos minutos después de la instilación de las gotas, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad 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.

Población pediátrica

Solo se debe instilar una gota en cada administración para limitar los efectos adversos potenciales. Es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal y cerrar suavemente los ojos el máximo de tiempo posible (p.ej. durante 3 – 5 minutos) después de la instilación de las gotas para reducir la absorción sistémica de los betabloqueantes administrados por vía tópica. Ver también las secciones 4.4 y 5.2.

Duración del tratamiento

Este es un tratamiento temporal en la población pediátrica.

4.3. Contraindicaciones

TIMOFTOL está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, a otros betabloqueantes o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial, o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico
- distrofia corneal
- rinitis alérgica grave e hiperreactividad bronquial.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden ocurrir los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que las que se presentan con los bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardiacos:

Se debe valorar críticamente en pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) y terapia hipotensora con betabloqueantes, y se debe

considerar la terapia con otros ingredientes activos. Se debe vigilar en pacientes con enfermedades cardiovasculares signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción, los betabloqueantes deben ser dados solamente con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares:

Se debe tratar con precaución a los pacientes con alteración/trastornos circulatorios periféricos graves (p. ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios:

Se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

TIMOFTOL debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC), y solamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes:

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes pueden también enmascarar signos de hipertiroidismo (p. ej. taquicardia). Se debe tratar cuidadosamente a los pacientes con sospecha de tirotoxicosis evitando una retirada brusca de los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos que puede precipitar en una tormenta tiroidea.

Enfermedades corneales:

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad de los ojos. Se deben tratar con precaución a los pacientes con enfermedades corneales.

Otros agentes betabloqueantes:

El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta sistémico pueden ser potenciados cuando se administra timolol a pacientes que están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe ser rigurosamente observada. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

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 para reducir la presión intraocular elevada en el glaucoma del ángulo cerrado, debe utilizarse junto con un agente miótico y no como único tratamiento.

Reacciones anafilácticas:

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia clínica de atopía o antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a estos alérgenos y pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal:

Se ha notificado desprendimiento coroidal con la administración de tratamientos supresores acuosos (p. ej. timolol, acetazolamida) después de los procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica:

Las preparaciones oftalmológicas betabloqueantes pueden bloquear los efectos betaagonistas sistémicos, como por ejemplo de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Otros:

Se debe advertir 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 betabloqueantes 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.

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

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

Utilización de lentes de contacto:

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Población pediátrica

Como norma general, las soluciones de timolol se deben utilizar con precaución en los pacientes jóvenes con glaucoma (ver también la sección 5.2).

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.

Uso en deportistas: Este medicamento contiene timolol que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con timolol no se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa.

Se ha comunicado ocasionalmente midriasis con el tratamiento concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos

digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanetidina, hay una posibilidad de efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o marcada bradicardia.

Cuando se administra timolol a pacientes en tratamiento con betabloqueantes orales, debe controlarse rigurosamente la respuesta porque se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos de los bloqueantes beta-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, fluoxetina, paroxetina) con timolol, se ha comunicado la potenciación del bloqueo β sistémico (p. ej. disminución de la frecuencia cardiaca, 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 beta-adrenérgicos orales pueden exacerbar la hipertensión rebote que puede acompañar a la retirada de la clonidina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay suficientes datos relativos al uso de timolol en mujeres embarazadas. El timolol no debe ser usado durante el embarazo a menos de que sea realmente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación pero muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, cuando los betabloqueantes han sido administrados hasta el parto se han observado en los neonatos los signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si se administra TIMOFTOL hasta el parto, el neonato debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida.

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de maleato de timolol en colirio en solución no es probable que estuvieran presentes, en suficiente cantidad en la leche

materna, como para producir síntomas clínicos de betabloqueo en lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de TIMOFTOL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conducen vehículos o se utilizan maquinarias se debe tener en cuenta que posibles efectos secundarios como alteraciones visuales pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir y/o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Como otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con agentes betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es más baja que para la administración sistémica. Las reacciones adversas enumeradas incluyen reacciones observadas con betabloqueantes oftálmicos.

Normalmente TIMOFTOL se tolera bien. Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con la administración ocular de esta u otras formulaciones de maleato de timolol, tanto en ensayos clínicos como durante la experiencia tras la comercialización.

[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 del sistema inmunológico:

Raras: signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, anafilaxia

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: depresión

Raras: insomnio, pesadillas, pérdida de memoria

Frecuencia no conocida: alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareo, síncope

Raras: parestesia, aumento en los signos y síntomas de miastenia gravis, libido disminuida, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral

Trastornos oculares:

Frecuentes: signos y síntomas de irritación ocular incluyendo blefaritis, queratitis, sensibilidad corneal disminuida, y ojos secos

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

Raras: ptosis, diplopía, desprendimiento coroidal (después de la cirugía de filtración) (ver sección 4.4)

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: acúfenos

Trastornos cardiacos:

Poco frecuentes: bradicardia

Raras: dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo cardiaco, parada cardiaca

Trastornos vasculares:

Raras: hipotensión, claudicación, fenómeno de Raynaud, frío en pies y manos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: disnea

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

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, dispepsia

Raras: diarrea, boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: lupus eritematoso sistémico

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

Se han visto las siguientes reacciones adversas adicionales con betabloqueantes oftálmicos y podrían ocurrir potencialmente con TIMOFTOL:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: prurito

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida: hipoglucemia

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: ardor, pinchazos, prurito, lagrimeo, enrojecimiento, visión borrosa, erosión corneal

Trastornos cardiacos:

Frecuencia no conocida: bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: disgeusia, dolor abdominal superior, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: mialgia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuencia no conocida: disfunción sexual

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 hematocrito y del colesterol-HDL, pero no fueron progresivos ni se asociaron a manifestaciones clínicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Existen informes de sobredosis inadvertida con TIMOFTOL que causaron efectos sistémicos semejantes a los observados con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, respiración difícil, bradicardia, broncoespasmo y parada cardiaca (ver sección 4.8) Si se ingiere, debe realizarse un lavado gástrico. Los estudios han demostrado que timolol no se dializa fácilmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiglaucomatoso tópico, código ATC: S01ED01

Mecanismo de acción

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 2,5 mg/ml o 5 mg/ml. 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 beta-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 ensayos 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 ensayos clínicos, TIMOFTOL fue generalmente eficaz en más pacientes y produjo menos y reacciones adversas más leves que la pilocarpina o la adrenalina.

Población pediátrica

Hay muy pocos datos disponibles sobre el uso de timolol (2,5 mg/ml - 5 mg/ml, una gota dos veces al día) en la población pediátrica durante un periodo de tratamiento que abarca hasta 12 semanas. Un pequeño estudio clínico publicado, doble ciego, aleatorizado, llevado a cabo con 105 niños (n=71 con timolol), con edades de 12 días a 5 años, mostró en cierta medida que el timolol es eficaz en un tratamiento a corto plazo en la indicación de *glaucoma primario congénito y en el glaucoma primario juvenil*.

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 ensayo de las concentraciones plasmáticas del medicamento se determinó la exposición sistémica al timolol tras administrar TIMOFTOL 5 mg/ml 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.

Población pediátrica

Como lo confirman los datos obtenidos con los adultos, el 80% de cada gota de colirio pasa por el sistema nasolacrimal, donde se puede absorber rápidamente en la circulación sistémica a través de la mucosa nasal, la conjuntiva, el conducto nasolacrimal, la orofaringe, y el intestino, o por la piel en contacto con una lágrima.

Se debe prever una concentración superior en la circulación debido a que el volumen sanguíneo de un niño es inferior al de un adulto. Además, los recién nacidos disponen de un sistema metabólico enzimático inmaduro, lo cual puede dar lugar a un aumento de la semivida de eliminación y a eventuales reacciones adversas.

Datos limitados muestran que en los niños, las tasas plasmáticas tras la aplicación de timolol 2,5 mg/ml superan largamente las del adulto con la concentración del 5 mg/ml, principalmente en el caso de los lactantes, lo cual presupone un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos como broncoespasmo o bradicardia.

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

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato, hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables. Se añade como conservante cloruro de benzalconio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Envase sin abrir: 3 años.

Tras la primera apertura: un mes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

TIMOFTOL 2,5 mg/ml colirio en solución y TIMOFTOL 5 mg/ml colirio en solución se presentan en dos envases alternativos:

Envase blanco translúcido de polietileno de baja densidad con tapón cuentagotas transparente y cápsula de cierre blanca que contiene 5 ml,

o bien

Dispensador oftálmico Ocumeter Plus que contiene 3 ml, y consta de un envase translúcido de polietileno de alta densidad con un tapón cuentagotas sellado, un lado flexible y acanalado el cual se oprime para dispensar las gotas, y una cápsula de cierre compuesta de 2 piezas. El mecanismo de la cápsula de cierre de 2 piezas, blanca y opaca, perfora la punta del tapón cuentagotas sellado para su uso inicial, posteriormente se cierra formando una cápsula de cierre única durante el período de utilización. La Tira de Seguridad en la etiqueta del envase proporciona evidencia de que el medicamento no ha sido manipulado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

TIMOFTOL 2,5 mg/ml: 55.237
TIMOFTOL 5 mg/ml: 55.236

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

Fecha de la primera autorización: 18 de abril de 1980.
Fecha de la última renovación: 16 de octubre de 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>