

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CUSIMOLOL 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de CUSIMOLOL 5 mg/ml colirio en solución contiene 5 mg de timolol (como maleato).

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de solución contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio y 9,4 mg de tampón fosfato (como fosfato sódico monobásico monohidrato e hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución oftálmica transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada en: hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto crónico (incluidos pacientes afáquicos).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 de solución de 5 mg/ml en el ojo(s) afectado(s), 2 veces al día (mañana y tarde).

En general, el uso de dosis superiores a 1 gota de la solución de 5 mg/ml dos veces al día no produce una mayor reducción de la presión intraocular. Si con esta dosis todavía no se controla adecuadamente la presión intraocular, puede instaurarse un tratamiento concomitante con fármacos mióticos, adrenalina y/o inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En algunos pacientes el descenso de la presión intraocular, en respuesta al tratamiento con timolol, requiere un período para estabilizarse, por ello la evaluación de la eficacia del tratamiento debería incluir una determinación de la presión intraocular aproximadamente a las 4 semanas. Si la presión intraocular se mantiene controlada, puede reducirse la posología a una dosis de mantenimiento de 1 gota diaria en el ojo(s) afectado(s).

En el caso de que timolol sustituya a otro betabloqueante administrado por vía oftálmica, finalizar la administración de este último e iniciar el tratamiento al día siguiente con 1 gota de la solución oftálmica de

la dosis más baja disponible de timolol en el ojo(s) afectado(s), dos veces al día. Si la respuesta clínica no es adecuada cambiar a 1 gota de CUSIMOLOL 5 mg/ml dos veces al día (mañana y tarde).

Si se requiere sustituir un solo fármaco antiglaucomatoso no betabloqueante por timolol, 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, a la dosis habitual. Si la respuesta clínica no es adecuada cambiar a 1 gota de CUSIMOLOL 5 mg/ml dos veces al día (mañana y tarde).

Cuando el paciente esté siendo tratado con varios fármacos antiglaucomatosos simultáneamente, se deberá individualizar la dosificación. Ajustar un fármaco cada vez, a intervalos de no menos de una semana.

Población pediátrica

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 periodo 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.

Posología:

Cuando se considere tratamiento médico con timolol en pacientes pediátricos, los médicos deberán valorar rigurosamente sus riesgos y beneficios. Debe preceder al uso de timolol un detallado historial pediátrico y un examen para determinar la presencia de anomalías sistémicas.

Debido a que los datos clínicos son limitados, no se puede dar una recomendación específica de dosificación (ver también sección 5.1).

Sin embargo, si el beneficio supera al riesgo, se recomienda utilizar la concentración de principio activo más baja disponible, una vez al día. Si la PIO no se puede controlar correctamente, se debe realizar un cuidadoso ajuste de dosis a un máximo de dos gotas diarias en el ojo afectado. Es preferible un intervalo de 12 horas cuando se instilen dos gotas al día.

Además se deben observar estrictamente los pacientes, especialmente neonatos, durante una o dos horas después de la primera dosis y monitorizar estrechamente los efectos secundarios sistémicos y oculares hasta que se realice la operación.

En relación al uso pediátrico, la concentración de 0,1% de principio activo ya sería suficiente.

Forma de administración:

Solo se debe instilar una gota en cada administración para limitar los efectos adversos potenciales.

Después de la instilación de las gotas, es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal y cerrar suavemente los ojos el máximo de tiempo posible (p.ej. durante 3 – 5 minutos) para reducir la absorción sistémica de los betabloqueantes administrados por vía tópica (ver sección 4.4 y 5.2).

Duración del tratamiento:

Para un tratamiento transitorio en la población pediátrica (ver también sección 4.2 “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.

Forma de administración

Vía oftálmica.

La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos durante 2 minutos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local.

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.

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 utilizar, para evitar lesiones en los ojos.

4.3. Contraindicaciones

Como en todos los medicamentos que contienen betabloqueantes, el timolol 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 grave o antecedentes de asma bronquial grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave.
- Distrofias corneales.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar únicamente por vía oftálmica.

General

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, timolol se absorbe sistémicamente. Debido al componente beta adrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es menor a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardiacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) e hipotensión, se debe valorar de manera estricta el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Se debe vigilar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares en busca de signos de deterioro asociados a estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo se deben administrar con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Los pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves (formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud) se deben tratar con precaución.

Trastornos respiratorios

En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico.

CUSIMOLOL se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente 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 beta-bloqueantes adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de 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. En pacientes con insuficiencia grave sometidos a diálisis, el tratamiento con timolol se ha asociado con hipotensión pronunciada.

Debilidad muscular

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

Otros fármacos betabloqueantes

Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos betabloqueantes tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a la exposición repetida a tales alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas en el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal

Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de un tratamiento supresor del humor acuoso (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos sistémicos de los agonistas beta-adrenérgicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesiista si el paciente está utilizando timolol.

Debe evitarse su administración conjunta con inhibidores de la MAO.

En algunos pacientes se ha observado disminución de la respuesta a este medicamento después de un tratamiento prolongado. También en algunos pacientes, después del tratamiento con betabloqueantes sistémicos, se ha observado hipotensión prolongada grave durante la anestesia. Por lo tanto, se recomienda una discontinuación progresiva antes de la cirugía prevista. Como con los betabloqueantes sistémicos, si es necesaria la retirada del tratamiento con timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, ésta debe realizarse de forma gradual.

Trastornos corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales se deben tratar con precaución.

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el tratamiento inmediato debe ir dirigido a la reapertura del ángulo, produciendo una constricción pupilar mediante la utilización de un miótico. Debido a que el efecto del timolol sobre la pupila es mínimo o nulo, cuando se utilice este medicamento como fármaco hipotensor en glaucoma de ángulo cerrado, deberá utilizarse conjuntamente con un agente miótico.

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular, especialmente en pacientes con síntomas de ojo seco u otras enfermedades de la córnea.

El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Este medicamento contiene fosfatos, ver sección 4.8.

Advertencia a deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene timolol que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Población pediátrica

Generalmente las soluciones de timolol se deben utilizar con precaución en pacientes jóvenes con glaucoma (ver también sección 5.2).

Es importante notificar a los padres los efectos secundarios potenciales para que puedan discontinuar inmediatamente el tratamiento con el fármaco. Los signos que deben buscar son por ejemplo tos y sibilancias.

Este medicamento debe utilizarse con extrema precaución en neonatos, bebés y niños pequeños debido a la posibilidad de apnea y respiración de Cheyne-Stokes. En neonatos con timolol puede ser de ayuda un monitor de apnea portátil.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con 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, parasimpaticomiméticos, 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 parasimpaticomiméticos: 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 hipoglucemiante y el bloqueo beta adrenérgico puede enmascarar 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de este medicamento en relación a la fertilidad humana.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados relativos al uso de timolol en mujeres embarazadas. No se debe utilizar este medicamento durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

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, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se administran betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar cuidadosa y rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida, si se administra este medicamento hasta el parto.

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar

síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Como con cualquier colirio, puede aparecer visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales. Si aparece visión borrosa después de la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas. Cusimolol también puede causar alucinaciones, mareo, nerviosismo y/o fatiga (ver sección 4.8) que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si se presentan estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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.

Resumen tabulado de reacciones adversas

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. Se han observado otras reacciones adversas adicionales durante la experiencia postcomercialización. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Sistema de Clasificación por Órganos	Término preferido MedDRA (v.15.1)
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuencia no conocida:</i> angioedema, hipersensibilidad, lupus eritematoso sistémico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuencia no conocida:</i> hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Raras:</i> depresión <i>Frecuencia no conocida:</i> alucinaciones, pesadillas, insomnio, amnesia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea, <i>Raras:</i> isquemia cerebral, mareo, migraña, <i>Frecuencia no conocida:</i> parestesia, síncope, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	<i>Frecuentes:</i> visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco frecuentes:</i> erosión corneal, queratitis puntiforme, queratitis, iritis, 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, hiperemia de la conjuntiva <i>Raras:</i> uveítis, alteración corneal, diplopía, astenopia, eczema del párpado, eritema del párpado, prurito en el párpado, edema conjuntival, pigmentación corneal <i>Frecuencia no conocida:</i> desprendimiento coroidal (después de cirugía de filtración),

	hipostesia del ojo, ptosis palpebral
Trastornos cardíacos	<i>Poco frecuentes:</i> bradicardia <i>Raras:</i> infarto de miocardio <i>Frecuencia no conocida:</i> parada cardíaca, bloqueo auriculoventricular (empeoramiento o menor grado completo) insuficiencia cardíaca congestiva (empeoramiento) arritmia, palpitaciones
Trastornos vasculares	<i>Poco frecuentes:</i> hipotensión <i>Raras:</i> presión arterial aumentada, edema periférico, frialdad periférica <i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Raynaud, claudicación intermitente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Poco frecuentes:</i> asma, bronquitis, disnea <i>Raras:</i> enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmo, tos, sibilancia, congestión nasal <i>Frecuencia no conocida:</i> trastorno respiratorio
Trastornos gastrointestinales	<i>Poco frecuentes:</i> disgeusia <i>Raras:</i> dispepsia, molestia abdominal, boca seca <i>Frecuencia no conocida:</i> vómitos, náuseas, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> hinchazón de cara, eritema <i>Frecuencia no conocida:</i> urticaria, psoriasis (agravamiento), erupción, alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Poco frecuentes:</i> fatiga <i>Frecuencia no conocida:</i> astenia, molestia torácica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<i>Frecuencia no conocida:</i> disfunción sexual, enfermedad de Peyronie
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuencia no conocida:</i> artropatía

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.

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, diplopía.
- *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.

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

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Preparados contra el glaucoma y mióticos; Agentes betabloqueantes; Timolol.

Código ATC: S01ED01

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.

Timolol, administrado en forma de colirio, reduce eficazmente la presión intraocular (PIO) normal o elevada. Según se ha observado en estudios realizados con fluorimetría, timolol disminuye la formación de humor acuoso, sin afectar de forma significativa el flujo de salida (drenaje). El mecanismo celular en virtud del cual reduce a nivel de los procesos ciliares la producción de humor acuoso sigue siendo desconocido.

A diferencia del tratamiento con fármacos mióticos, la reducción de la presión intraocular inducida por timolol no va acompañada de cambios en el tamaño de la pupila ni en la agudeza visual y en consecuencia no se presenta visión borrosa u oscura ni hemeralopía. Además, en pacientes con cataratas no induce incapacidad para ver alrededor de las opacidades del cristalino cuando la pupila está contraída.

El inicio de acción del timolol es rápido, en general la reducción de la presión intraocular se detecta 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 periodo de tratamiento de hasta 12 semanas. Un estudio clínico publicado, doble ciego y aleatorizado realizado en 105 niños (n=71 con timolol) de 12 días a 5 años de edad, mostró con cierto grado de evidencia que timolol es efectivo en tratamiento a corto plazo para la indicación de glaucoma congénito primario y glaucoma juvenil primario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después 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. Después de la administración de la solución de 2,5 o 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 en un 10 a 60% a las proteínas plasmáticas, pero depende del método de ensayo.

Metabolismo

Aproximadamente el 80% de timolol se metaboliza en el hígado como metabolitos inactivos. Se conoce que el metabolismo de timolol es mediado por el citocromo P450, isoenzima CYP2D6.

Eliminación

La semivida plasmática ($t_{1/2}$) de timolol es de 3 a 4 horas y se mantiene esencialmente inalterada 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, tiene que tenerse en cuenta una mayor concentración en circulación. Además, los neonatos tienen vías enzimáticas metabólicas inmaduras que puede causar un aumento en la semivida de eliminación y potenciar efectos adversos.

Datos limitados muestran que los niveles plasmáticos de timolol en niños, especialmente en bebés, después de 0,25% son muy superiores a los de los adultos después de 0,50% y se supone que aumenta el riesgo de efectos secundarios tales como broncoespasmo y bradicardia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis múltiple, revelaron que timolol no presenta riesgo especial en humanos.

En ratas y ratones se han completado estudios de carcinogénesis a largo plazo con timolol. En un estudio oral de 2 años con maleato de timolol administrado vía oral en ratas, hubo un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de feocromocitomas adrenales en ratas macho que recibieron 300 mg/kg/día (aproximadamente 42.000 veces la exposición sistémica tras la MRHOD [dosis oral humana máxima recomendada]). No se observaron diferencias similares en ratas con dosis orales equivalentes a aproximadamente 14.000 veces la MRHOD.

En un estudio oral en ratones durante el curso de la vida con timolol, hubo incrementos estadísticamente significativos en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en ratones hembra con 500 mg/kg/día (aproximadamente 71.000 veces la exposición sistémica tras la MRHOD), pero no con 5 o 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 o 7000 veces, respectivamente, la exposición sistémica tras la MRHOD). En un estudio posterior en ratones hembra en el que se limitaron las pruebas post-mortem al útero y a los pulmones, se observó de nuevo un incremento estadístico significativo en la incidencia de tumores pulmonares con 500 mg/kg/día. El aumento en la

incidencia de adenocarcinomas mamarios se asoció con una elevación de la prolactina que se produjo en ratones hembras que recibieron 500 mg/kg/día de timolol oral, pero no con 5 o 500 mg/kg/día. Un incremento en la incidencia de adenocarcinomas mamarios en roedores se ha asociado con otros fármacos terapéuticos que elevan la prolactina sérica, pero no se ha establecido en humanos una correlación entre niveles de prolactina sérica y tumores mamarios. Además, en sujetos adultos humanos femeninos que recibieron dosis orales de hasta 60 mg de maleato de timolol (la dosis máxima oral recomendada en humanos), no hubo cambios clínicos significantes en la prolactina sérica.

Maleato de timolol careció de potencial mutagénico cuando se realizó *in vivo* (ratón) el test de micronúcleos y el ensayo citogenético (dosis de hasta 800 mg/kg) e *in vitro* el ensayo de transformación de células neoplásticas (de hasta 100 mcg/ml). En el test de Ames, las concentraciones más elevadas de timolol utilizadas, 5000 o 10.000 mcg/placa, se asociaron con elevaciones estadísticamente significativas de los revertantes observados con el probador de cepa TA100, pero no en las otras tres cepas restantes. En los ensayos con probador de cepa TA100, se observó una relación dosis-respuesta no consistente y la proporción del test para los revertantes control no llegó a 2. Una proporción de 2 se considera normalmente un criterio para un Test de Ames positivo.

Estudios teratogénicos con timolol en ratones, ratas y conejos con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (7000 veces la exposición sistémica tras la MRHOD) no demostraron evidencia de malformaciones fetales. A pesar que se observó retraso en la osificación con estas dosis en ratas, no hubo efectos adversos durante el desarrollo postnatal de las crías. Dosis de 1000 mg/kg/día (142.000 veces la exposición sistémica tras la MRHOD) fueron maternotóxicas en ratones y causaron un incremento del número de resorciones fetales. También se observó un incremento de resorciones fetales en conejos con dosis de 14.000 veces la exposición sistémica tras la MRHOD, en este caso si maternotoxicidad aparente.

Tras administración de fármacos orales y oftálmicos se ha detectado maleato de timolol en leche humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato sódico monobásico monohidrato
Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato
Cloruro de sodio
Cloruro de benzalconio
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de LDPE droptainer con tapón de rosca de polipropileno que contiene 5 ml de solución.

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

Immedica Pharma AB
Norrtullsgatan 15
SE-113 29 Stockholm
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

55.808

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

Diciembre 1981 / Diciembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

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