

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Timolol Pharmathen 2,5 mg/ml colirio en solución

Timolol Pharmathen 5 mg/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Timolol Pharmathen 2,5 mg/ml contiene 3,417 mg de timolol maleato (equivalentes a 2,5 mg de timolol).

Cada ml de Timolol Pharmathen 5 mg/ml contiene 6,834 mg de timolol maleato (equivalentes a 5 mg de timolol).

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada mililitro de solución de Timolol Pharmathen 2,5 mg/ml contiene 12,72 mg de fosfatos.

Cada mililitro de solución de Timolol Pharmathen 5 mg/ml contiene 11,78 mg de fosfatos.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente e incolora.

pH: 6,5 - 7,5

Osmolaridad: 270 - 330 mOsm/Kg

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Timolol Pharmathen colirio en solución es un agente bloqueante beta-adrenérgico de uso tópico para la reducción de la presión intraocular elevada en varias afecciones.

Timolol Pharmathen está indicado en:

- pacientes adultos con hipertensión ocular;
- pacientes adultos con glaucoma crónico de ángulo abierto, incluidos pacientes afáquicos;
- algunos pacientes adultos con glaucoma secundario.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Adultos

##### *Posología*

La dosis recomendada es de una gota de Timolol Pharmathen de 2,5 mg/ml en cada ojo afectado, una o dos veces (mañana y noche) al día.

Cuando se hace oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante dos minutos, 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.

Si la respuesta clínica no es suficiente, se puede cambiar la dosis a una gota de Timolol Pharmathen 5 mg/ml en cada ojo afectado, una o dos veces al día. En caso necesario, Timolol Pharmathen se puede usar con otro(s) medicamento(s) para disminuir la presión intraocular. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.4).

La presión intraocular se debe reevaluar, de manera aproximada, cuatro semanas después de haber iniciado el tratamiento, ya que la respuesta a Timolol Pharmathen puede tardar varias semanas en estabilizarse.

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

#### *Cambio de otro tratamiento a Timolol Pharmathen*

Cuando se esté usando otro betabloqueante oftálmico tópico, se debe interrumpir su administración después de un día de tratamiento completo, e iniciar el tratamiento con Timolol Pharmathen al día siguiente con una gota de Timolol Pharmathen 2,5 mg/ml en cada ojo afectado, una o dos veces (mañana y noche) al día. La dosis se puede aumentar a una gota de Timolol Pharmathen 5 mg/ml en cada ojo afectado, una o dos veces (mañana y noche) al día si la respuesta no es adecuada.

Cuando se cambia a un paciente en tratamiento con un único antiglaucomatoso que no sea un betabloqueante oftálmico tópico, se debe continuar la administración de este medicamento y añadir una gota de Timolol Pharmathen 2,5 mg/ml en cada ojo afectado una o dos veces (mañana y noche) al día. Al día siguiente, se debe interrumpir por completo el antiglaucomatoso utilizado con anterioridad y continuar con Timolol Pharmathen. Si se requiere una dosis más alta de Timolol Pharmathen, sustituir por una gota de Timolol Pharmathen 5 mg/ml en cada ojo afectado una o dos veces (mañana y noche) al día.

Timolol Pharmathen es una solución estéril que no contiene ningún conservante.

Se debe indicar a los pacientes que laven sus manos antes de usar el colirio y que eviten que la punta del envase entre en contacto con el ojo o con estructuras circundantes, ya que esto puede causar una lesión en el ojo.

Además, se debe informar a los pacientes que las soluciones oftálmicas si se manejan de forma inadecuada 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 visión.

#### Población pediátrica

Debido a los limitados datos disponibles, el uso de timolol solo se puede recomendar para glaucomas primarios congénitos o glaucomas primarios juveniles durante un periodo de transición, mientras se toma la decisión de un enfoque quirúrgico, y en caso de fracaso quirúrgico a la espera de nuevas opciones.

#### *Posología*

En pacientes pediátricos se deben evaluar, con gran atención, los riesgos frente a los beneficios cuando se considere un tratamiento con timolol. Antes de usar timolol, se debe efectuar una anamnesis detallada y una revisión a fin de determinar la presencia de anomalías sistémicas.

No se puede efectuar una recomendación posológica específica, debido a los limitados datos clínicos existentes (ver también sección 5.1).

Sin embargo, si el beneficio supera el riesgo, se recomienda utilizar la menor concentración de medicamento disponible, solamente una vez al día. Si la presión intra-ocular (PIO) no se controla de forma adecuada, se debe considerar un cuidadoso aumento de la dosis hasta un máximo de dos gotas de timolol 5 mg/ml por día, en cada ojo afectado. Si se administra dos veces al día, es preferible un intervalo de 12 horas.

Además, los pacientes, en especial los recién nacidos, se deben vigilar de forma cuidadosa en el centro médico después de la primera instilación, durante una a dos horas y controlar estrechamente las reacciones adversas oculares y sistémicas, hasta que se realice la cirugía.

#### *Forma de administración*

Se debe instilar una sola gota por dosis para reducir las posibles reacciones adversas.

Se puede reducir la absorción sistémica de los betabloqueantes administrados localmente mediante oclusión nasolagrimal y manteniendo los ojos cerrados el mayor tiempo posible (por ejemplo, durante 3 a 5 minutos) después de la instilación de las gotas. Ver también las secciones 4.4 y 5.2.

#### *Duración del tratamiento*

Este es un tratamiento temporal en la población pediátrica.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo (timolol maleato) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Como ocurre con todos los productos que contienen agentes betabloqueantes, Timolol Pharmathen está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### *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 se debe observar de cerca. No se recomienda el uso de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, Timolol Pharmathen se debe utilizar junto con un miótico, puesto que el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Esto requiere la contracción de la pupila con un miótico. Timolol posee un efecto mínimo o nulo sobre la pupila.

#### *Desprendimiento coroidal*

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

#### *Reacciones anafilácticas*

Durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o 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.

#### *Trastornos cardiacos*

Se debe evaluar de forma crítica a pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej. cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) y en tratamiento para la hipotensión con betabloqueantes, y se debe considerar el tratamiento con otros principios 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 sólo se deben administrar con precaución a los 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 trastornos respiratorios, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma, después de la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Timolol Pharmathen se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada (EPOC), y sólo 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.

#### *Trastornos corneales*

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Se deben tratar con precaución a los pacientes con trastornos corneales.

### *Anestesia quirúrgica*

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

Timolol Pharmathen también se debe utilizar con precaución en pacientes con las siguientes enfermedades y afecciones:

- Miastenia: Los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos pueden potenciar el debilitamiento muscular, correspondiente a ciertos síntomas de la miastenia (p. ej. diplopía, ptosis, debilitamiento general).
- Feocromocitoma no tratado.
- Acidosis metabólica.
- Grandes procedimientos quirúrgicos: Se recomienda una disminución gradual del uso de medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos antes de la cirugía prevista para evitar los estímulos reflejos de los betabloqueantes en el corazón y disminuir el riesgo de hipotensión y parada cardiaca durante la anestesia.
- Claudicación intermitente.
- Insuficiencia renal grave. En pacientes con diálisis se ha observado una disminución pronunciada de la presión sanguínea.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad de contacto a la plata no deben utilizar este medicamento, puesto que las gotas administradas pueden contener trazas de plata.

Timolol no se ha estudiado en pacientes con lentes de contacto.

Timolol Pharmathen no se debe utilizar mientras el paciente utiliza lentes de contacto blandas. Las lentes de contacto se deben colocar 15 minutos después de la aplicación del producto.

### Población pediátrica

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

Es importante informar a los padres de las posibles reacciones adversas, a fin de que puedan interrumpir de forma inmediata el tratamiento farmacológico (ver sección 4.8). Los signos a detectar son, por ejemplo, tos y sibilancias.

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos de interacciones entre otros medicamentos y timolol maleato.

Se han notificado casos de midriasis con la administración concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina. Aunque timolol, por sí mismo, tiene poco o ningún efecto en el tamaño de la pupila, se recomienda un estrecho control oftalmológico.

Durante el tratamiento combinado de inhibidores CYP2D6 (p. ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) con timolol, se ha notificado la potenciación del bloqueo beta- sistémico (p. ej. disminución de la frecuencia cardiaca, depresión).

Cuando se administra la solución betabloqueante oftálmica de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio orales, bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (como amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos y guanetidina, existe la posibilidad de que los efectos se sumen y que se produzcan hipotensión y/o marcada bradicardia.

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

Timolol potencia el efecto de otros medicamentos con efecto sobre la presión intraocular.

Cuando se administra timolol a pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede aumentar el efecto hipoglucémico de la insulina y medicamentos antidiabéticos orales, y enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Si se usa más de un medicamento oftálmico, se debe esperar al menos 5 minutos entre la administración de los diferentes colirios.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay suficientes datos relativos al uso de timolol en mujeres embarazadas. Timolol Pharmathen no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente 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 neonatos signos y síntomas de los betabloqueantes (p. ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia). Si Timolol Pharmathen se administra hasta el parto, el recién nacido se debe controlar con cuidado durante los primeros días de vida.

##### Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol maleato en colirio 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.

##### Fertilidad

Los datos de estudios no clínicos no muestran ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Timolol Pharmathen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Mientras se conducen vehículos o manejan diferentes máquinas se debe tener en cuenta que, de forma ocasional, se pueden producir trastornos visuales tales como cambios en la refracción, diplopia, ptosis, episodios frecuentes de visión borrosa leve y transitoria y episodios ocasionales de mareo o fatiga.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Como otros medicamentos oftálmicos aplicados por vía tópica, timolol pasa a circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las que aparecen con 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.

Las reacciones adversas más comunes son la sensación de quemazón o escozor después de la instilación, que ocurre en aprox. el 13% de los pacientes.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente convenio:

[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: ( $< 1/10.000$ ) y Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Raras	Signos y síntomas de reacciones alérgicas, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Poco frecuentes  Raras	Depresión  Insomnio, pesadillas, libido disminuida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Frecuentes  Poco frecuentes  Raras	Cefalea, mareo  Síncope  Pérdida de memoria, aumento en los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral
<b>Trastornos oculares</b> Frecuentes    Poco frecuentes   Raras	Signos y síntomas de irritación ocular (p.ej. quemazón, escozor, picor), hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño en el ojo, secreción, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, sensibilidad corneal disminuida y ojo seco, visión borrosa  Trastornos visuales, que incluyen cambios refractivos (debido al abandono de la terapia miótica en algunos casos)  Diplopía, ptosis, desprendimiento coroidal después de la cirugía de filtración (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b> Raras	Acúfenos
<b>Trastornos cardíacos</b> Poco frecuentes  Raras	Bradycardia  Arritmia, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, parada cardíaca
<b>Trastornos vasculares</b> Raras	Hipotensión, claudicación, fenómeno de

	Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Poco frecuentes  Raras	Disnea  Broncoespasmo (predominante en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente), insuficiencia respiratoria, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Poco frecuentes  Raras	Náuseas, dispepsia  Diarrea, boca seca
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Raras	Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Raras	Lupus eritematoso sistémico
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Raras	Enfermedad de Peyronie
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Poco frecuentes  Raras	Astenia, fatiga  Edema , frío en pies y manos, dolor torácico

Se han observado reacciones adversas adicionales con betabloqueantes oftálmicos y posiblemente se podrían producir con Timolol Pharmathen:

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones alérgicas sistémicas, incluido prurito
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia
<b>Trastornos oculares</b>	Lagrimo, enrojecimiento, erosión corneal
<b>Trastornos cardiacos</b>	Insuficiencia cardiaca
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Disgeusia, dolor abdominal, vómitos
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción cutánea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Disfunción sexual

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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**

Los síntomas de sobredosis son semejantes a los observados con agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos, tales como mareo, cefalea, falta de aliento, bradicardia, broncoespasmo, parada cardíaca, insuficiencia cardiovascular aguda e hipotensión (ver sección 4.8).

Si se produce una sobredosis, se deben tomar las siguientes medidas:

1. Administración de carbón activo, en caso de ingestión del medicamento. Hay estudios que han demostrado que el timolol maleato no se puede eliminar por hemodiálisis.
2. Bradicardia sintomática: Se debe utilizar sulfato de atropina de 0,25 a 2 mg por vía intravenosa para inducir el bloqueo vagal. Si persiste la bradicardia, se administrará con cautela por vía intravenosa hidrocloreto de isoprenalina. En casos de resistencia al tratamiento, se puede considerar poner un marcapasos.
3. Hipotensión: Se pueden utilizar simpaticomiméticos como la dopamina, dobutamina o noradrenalina. En casos refractarios, se ha observado que es útil la utilización de glucagón.
4. Broncoespasmo: Se debe administrar hidrocloreto de isoprenalina. Se puede considerar tratamiento concomitante con aminofilina.
5. Insuficiencia cardíaca aguda: Se debe instaurar de forma inmediata el tratamiento habitual con digitálicos, diuréticos y oxígeno. En casos de resistencia al tratamiento, se recomienda la utilización de aminofilina por vía intravenosa. Esto se puede continuar, si es necesario, por glucagón, que se ha observado que es útil.
6. Bloqueo cardíaco (segundo o tercer grado): Se debe utilizar isoprenalina hidrocloreto o un marcapasos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, preparados para el glaucoma y mióticos, agentes betabloqueantes, código ATC: S01ED01.

#### Mecanismo de acción

Timolol Pharmathen (timolol maleato) es un betabloqueante no selectivo que no tiene ninguna actividad beta-estimulante ni actividad anestésica local significativa (efecto estabilizador de membrana).

#### Efectos farmacodinámicos

El efecto de timolol maleato para reducir la presión es más probable que sea debido a la poca cantidad de flujo de entrada que al incremento de flujo de salida, sin embargo, no está todavía claro si el efecto sobre la presión es un efecto betabloqueante puro. El medicamento no tiene influencia en la presión arterial y el ritmo cardíaco.

## Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos demuestran que el colirio con timolol reduce la presión intraocular en ojos con glaucoma. Se ha observado efecto mínimo o nulo sobre el tamaño de la pupila o la agudeza visual.

### Población pediátrica

Solo existen datos limitados sobre el uso de timolol (2,5 mg/ml, 5mg/ml una gota 2 veces al día) en población pediátrica. En un pequeño ensayo clínico publicado, aleatorio, doble ciego, realizado para un periodo de tratamiento de hasta 12 semanas en 105 niños (n = 71 sobre timolol) con edades 12 días – 5 años, los resultados muestran cierta evidencia sobre la efectividad de timolol en periodos de tratamiento cortos para glaucoma primario congénito o glaucoma primario juvenil.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La reducción de la presión intraocular se detecta durante la primera media hora después de la instilación de una dosis única. El efecto máximo tiene lugar al cabo de 1-2 horas. El descenso de la presión intraocular se puede mantener incluso durante 24 horas después de una dosis única.

En algunos casos, se ha observado una disminución del efecto terapéutico en tratamientos de larga duración.

### Población pediátrica

Como confirman los datos de los adultos, el 80% de cada gota de colirio pasa por el sistema nasolagrimal, donde puede pasar de forma rápida a circulación sistémica, a través de la mucosa nasal, la conjuntiva, el conducto nasolagrimal, 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 menor 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 potenciar las reacciones adversas.

Datos limitados muestran que en niños las concentraciones plasmáticas tras la aplicación de timolol 2,5 mg/ml exceden en gran medida a las del adulto tras aplicar 5 mg/ml, principalmente en lactantes, lo cual presupone un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas como broncoespasmo o bradicardia.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han observado reacciones adversas oculares en conejos y perros tras la aplicación tópica de timolol en ensayos que duraron uno y doce meses.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato  
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato  
Hidróxido de sodio (E-524, para ajuste de pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

30 meses

Tras la primera apertura, el colirio se puede almacenar un máximo de 28 días. No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco blanco opaco de 11 ml, de polietileno de baja densidad (PEBD), que contiene 5 ml de solución, con boquilla blanca Novelia (polietileno de alta densidad (PEAD) y silicona) y una cápsula de cierre blanca de PEAD.

Tamaño de envases: 1 ó 2 frascos con 5 ml de solución en caja de cartón.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Pharmathen, S.A.  
6, Dervenakion  
15351 Pallini Attikis  
Grecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Octubre 2018

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2019

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/>)