

Zopiro® 0,50% Timolol

Solución oftálmica estéril

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA



FÓRMULA

Zopiro® 0,50%: cada 100 ml de solución oftálmica estéril contiene: Timolol 0,500 g (equivalente a 0,684 g de Maleato de Timolol). Excipientes: cloruro de benzalconio, fosfato monosódico monohidratado, fosfato disódico anhidro, hidróxido de sodio, sorbato de potasio, ácido clorhídrico, agua purificada. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anti-glaucomatoso. Antihipertensivo ocular.

INDICACIONES

Está indicado para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma crónico de ángulo abierto.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica: Timolol Maleato es un agente bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2 que no presenta actividad simpaticomimética intrínseca, efectos depresores directos del miocardio, ni acción anestésica local o estabilizadora de membrana. El comienzo de la acción hipotensiva ocular se produce después de 10-20 minutos de la instilación y persiste al menos durante 24 horas (Zimmerman & Kaufman, 1977). El efecto bloqueante de los receptores adrenérgicos reduce el gasto cardíaco tanto en sujetos sanos como en pacientes con afecciones cardíacas. En consecuencia, en pacientes con afección severa de la función miocárdica, el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos podría determinar una inhibición de la estimulación simpática necesaria para el mantenimiento de una función cardíaca normal. A nivel respiratorio, el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos en los bronquios y bronquolos determina aumento de la resistencia al pasaje del aire, que en pacientes con asma o broncoespasmo puede ser potencialmente peligroso. Cuando se aplica tópicamente Timolol Maleato en el ojo el resultado es la reducción de la presión intraocular, tanto la elevada como la normal, cuando está asociada con glaucoma o no. El inicio de la reducción de la presión intraocular después de la administración de Timolol Maleato puede ser determinada media hora después de la administración de una única dosis. El efecto máximo después de la aplicación tópica tiene lugar una a dos horas después de la instilación y la reducción de la presión intraocular puede mantenerse durante 24 horas. En estudios clínicos llevados a cabo durante todo un año se evidenció que el efecto reductor de la presión intraocular se mantuvo en forma sostenida. A pesar de que no ha sido completamente dilucidado el mecanismo de acción del Timolol Maleato, los estudios topográficos y fluorotomográficos en humanos indican que su efecto farmacológico se vincula fundamentalmente con la reducción de la formación del humor acuoso y la facilitación de su drenaje. En estudios clínicos controlados multicéntricos realizados en pacientes con presión intraocular superior o iguales a 22 mmHg la aplicación de Timolol Maleato 0,25% o 0,50% dos veces por día determinó una reducción de la presión intraocular superior a la lograda instilando epinefrina clorhidrato al 0,5%, 1% ó 2% dos veces por día o pilocarpina al 1%, 2%, 3% ó 4% cuatro veces por día. El tratamiento con Zopiro® generalmente fue bien tolerado y determinó menos efectos colaterales que la epinefrina o la pilocarpina.

Farmacocinética: la concentración máxima de Timolol Maleato en el humor acuoso se alcanza 1 hora después de la administración tópica de las gotas oftálmicas estériles. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente y la concentración plasmática máxima de 1 ng/ml se alcanza dentro de los 10-20 minutos posteriores a la administración tópica de una gota en cada ojo una vez al día (300 µg/día). El Timolol se distribuye en la conjuntiva, córnea, esclerótica, iris, humor acuoso, hígado, riñón y pulmones. La vida media plasmática del Timolol es de 6 horas. La metabolización del Timolol tiene lugar fundamentalmente en el hígado. Los metabolitos se excretan en la orina junto con una proporción de Timolol inmodificado. En un estudio en el cual se determinó la concentración plasmática de Timolol en humanos después de aplicar la solución oftálmica al 0,50 % la concentración plasmática pico durante la mañana fue 0,46 ng/ml y por la tarde 0,35 ng/ml.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se ajustará según criterio médico a las características del cuadro clínico.

Como posología media de orientación, se aconseja: dosis inicial: una gota de Timolol Maleato al 0,25 % en los ojos afectados dos veces al día. En caso de ser necesario se puede incrementar la dosificación a una gota de la solución oftálmica al 0,50 % en los ojos afectados dos veces al día. En algunos pacientes puede ser necesario aplicar la solución durante algunas semanas hasta lograr la estabilización de la presión intraocular siendo recomendable determinar la

presión 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento. Si la presión se mantiene estable en los niveles deseados, la posología puede ajustarse a una gota en el/los ojo/s afectado/s una vez por día. Considerando que la presión intraocular presenta variaciones diarias es recomendable que los controles se efectúen en diferentes horarios del día. La aplicación de dosis superiores a una gota de Timolol Maleato al 0,50 % dos veces por día generalmente no determinan un mayor efecto. En los pacientes que no alcanzan un control satisfactorio de la presión intraocular con este esquema terapéutico deberá valorarse la aplicación de otros fármacos reductores de la presión intraocular. No se recomienda la administración concomitante de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos. **Forma de administración:** separar los párpados del ojo e instilar la solución oftálmica estéril en el saco conjuntival. Es conveniente que la aplicación se realice con cuidado evitando cualquier contacto del frasco con la conjuntiva. Tapar el frasco después de cada aplicación.

Instrucciones de uso:

1. Lavarse bien las manos.
2. Abrir la tapa del envase rompiendo el precinto de seguridad en el primer uso.
3. Aplicar el producto: inclinar la cabeza hacia atrás y separar el párpado inferior del ojo dejando caer una gota del medicamento en el saco conjuntival y mantener el ojo abierto por 30 segundos, luego cerrar los ojos 1 ó 2 minutos y abrirlos.
4. Finalizada la aplicación coloque nuevamente la tapa en el envase.
5. Evite lavar nuevamente las manos para evitar posibles restos del medicamento.

Importante: evite contaminar la punta desflascadora del envase con el ojo, los dedos u otras sustancias. Mantenga el medicamento en el envase original bien cerrado.

CONTRADIACIONES

Timolol solución oftálmica se encuentra contraindicado en pacientes con:

1. Asma bronquial.
2. Antecedentes de asma bronquial.
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa.
4. Bradicardia sinusal.
5. Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado.
6. Insuficiencia cardíaca sintomática.
7. Shock cardiogénico.
8. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la formulación.

ADVERTENCIAS

Generales: el uso oftálmico de Timolol Maleato puede dar lugar, en ciertos casos, a los efectos secundarios sistémicos de los fármacos beta-bloqueantes. En consecuencia debe ser administrado con precaución en aquellos pacientes en quienes están contraindicados los beta-bloqueantes por vía sistémica. Se informaron reacciones adversas severas, respiratorias y cardíacas, incluyendo muerte atribuible a broncoespasmo en pacientes asmáticos y raramente muerte por insuficiencia cardíaca después de la administración sistémica o la aplicación tópica oftálmica de Timolol Maleato. **Insuficiencia cardíaca:** el estímulo simpático es esencial para mantener la circulación en pacientes con alteraciones en la contractilidad miocárdica, y si este estímulo se modifica por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede presentarse complicaciones severas como insuficiencia cardíaca. Se recomienda suspender el tratamiento con Zopiro® solución oftálmica si se presentan signos de insuficiencia cardíaca. El tratamiento prolongado con agentes beta-bloqueantes puede precipitar en algunos pacientes insuficiencia cardíaca.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): se recomienda no administrar Timolol solución oftálmica en aquellos pacientes con enfermedad obstructiva crónica leve a moderadamente severa en quienes está contraindicado el tratamiento con beta-bloqueantes. En este grupo se incluyen pacientes que presentan algunas de las siguientes afecciones: bronquitis crónica, enfisema, asma bronquial o antecedentes de asma.

Diabetes Mellitus: administrar con precaución en pacientes diabéticos ya que puede enmascarar los síntomas de una hipoglucemia aguda. Los bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con cautela en pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas y en aquellos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales.

Tirotoxicosis: la administración de beta-bloqueantes en pacientes con hipertiroidismo puede enmascarar algunos síntomas de la enfermedad como la taquicardia.

Grugía mayor: considerando que el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede dificultar la capacidad de respuesta del corazón a los estímulos reflejos mediados a través del sistema beta-adrenérgico, los pacientes bajo tratamiento beta-bloqueante pueden tener mayores riesgos durante la anestesia, habiéndose informado hipotensión severa en algunos pacientes, y/o dificultad para restablecer y mantener el ritmo cardíaco. Por este motivo, es una buena práctica suspender en forma gradual los beta-bloqueantes antes de realizar un procedimiento quirúrgico programado. En caso de ser necesario, cuando no pueden ser suspendidos con antelación como en cirugías de urgencia, los efectos farmacológicos de los beta-bloqueantes pueden ser revertidos administrando agonistas adrenérgicos.

PRECAUCIONES

Reacciones alérgicas: durante el tratamiento con beta-bloqueantes adrenérgicos los pacientes con antecedentes alérgicos y aquellos que presentaron severas reacciones anafilácticas pueden presentar mayor reactividad frente a los alérgenos y no responder a las dosis usuales de epinefrina utilizadas para el tratamiento de dichas reacciones.

Debilidad muscular: se ha reportado que la administración de beta-bloqueantes adrenérgicos produce debilidad muscular generalizada, diplopía y ptosis. La administración de Timolol Maleato puede incrementar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis.

Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado: en estos pacientes el objetivo del tratamiento es la reapertura del ángulo. Como la solución oftálmica de Timolol Maleato tiene poco o ningún efecto sobre la pupila no debería utilizarse como único tratamiento en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Se recomienda evitar que la punta del gotero contacte con el ojo o la piel de los párpados, ya que puede contaminarse el producto con bacterias y luego ocasionar infecciones oculares y alteraciones visuales. Si los pacientes son sometidos a cirugía ocular o presentan una infección (traumática, viral, etc.) deben consultar con el oftalmólogo antes de continuar con el mismo empaque del producto.

A los pacientes que usan lentes de contacto se les debe informar que el producto contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por las lentes. Estos pacientes deben retirar las lentes de contacto antes de aplicar la solución y volver a colocarlas 15 minutos después de la aplicación de las gotas. Los pacientes con asma bronquial, antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o insuficiencia cardíaca no deben utilizar este producto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Agentes bloquantes beta-adrenérgicos: los pacientes que reciben beta-bloqueantes orales concomitantemente con Timolol Maleato solución oftálmica deben ser controlados ya que los efectos beta-bloqueantes a nivel ocular y sistémico pueden ser aditivos. Se desaconseja la administración de los dos agentes beta-bloqueantes de uso tópico.

Bloqueantes cálcicos: la co-administración de beta-bloqueantes adrenérgicos y antagonistas del calcio debe ser cautelosa ya que pueden producirse alteraciones en la conducción auriculoventricular, insuficiencia ventricular izquierda e hipotensión. Se desaconseja administrar en forma simultánea bloqueantes cálcicos y beta-bloqueantes en pacientes con función cardíaca comprometida.

Fármacos depletivos de catecolaminas: la administración concomitante de beta-bloqueantes adrenérgicos y reserpina puede determinar hipotensión y/o bradicardia que pueden producir vértigo, síncope o hipotensión postural.

Digítalos y antagonistas del calcio: la administración concomitante de beta-bloqueantes adrenérgicos, reserpina y bloqueantes cálcicos puede determinar prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular.

Quinidina: se ha informado la potenciación de los efectos sistémicos de los beta-bloqueantes (disminución del ritmo cardíaco) al administrar quinidina conjuntamente con Timolol Maleato, probablemente debido a que la quinidina inhibe el metabolismo del Timolol a través de la enzima P-450, CYP2D6.

Efepina ineficaz: los pacientes tratados con beta-bloqueantes adrenérgicos pueden no responder a las dosis usuales de efepina utilizada para el tratamiento de las reacciones anafilácticas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad: en un estudio de carcinogénesis realizado en ratones tratados por vía oral se registraron aumentos significativos en la incidencia de tumores pulmonares benignos y malignos, pólipos uterinos benignos y adenocarcinomas mamarios en hembras a dosis de 500 mg/kg/día (dosis aproximadamente 71.000 veces superior a la dosis oftálmica recomendada en humanos) pero no a dosis de 5 ó 50 mg/kg/día (aproximadamente 700 a 7.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos, respectivamente). La mayor incidencia de adenocarcinomas de mama en ratones hembras se asoció con incrementos de la prolactina sérica cuando los animales fueron tratados con dosis de 500 mg/kg/día pero no con dosis de 5 ó 50 mg/kg/día. Parece existir una cierta relación entre la elevación de la prolactina por algunos fármacos y la incidencia de tumores mamarios en roedores, sin embargo en mujeres tratadas con dosis de 60 mg de Timolol Maleato (dosis oral máxima recomendada en humanos) no se registraron cambios en los niveles de prolactina sérica.

Se observaron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de feocromocitoma adrenales en ratas macho tratadas durante dos años con Timolol Maleato en una dosis de 300 mg/kg/día (dosis aproximadamente 42.000 veces superior a la dosis oftálmica recomendada en humanos). Sin embargo, en otro estudio no se observaron incidencias significativas de feocromocitomas en ratas cuando se administraron dosis aproximadamente 14.000 veces superiores a las recomendadas en humanos.

Timolol Maleato no fue mutagénico *in vivo* en el test del micronúcleo en ratones ni en el ensayo citogénético (a dosis de 800 mg/kg/día) *in vitro* en un ensayo de transformación de células neoplásicas (a dosis de hasta 100 mg/ml).

En el test de Ames, cuando se aplicaron concentraciones elevadas de Timolol, 5.000 ó 6.000 mg/placa, se registraron incrementos significativos de mutantes únicamente con la cepa control TA100, pero no con las otras 3 cepas.

En los estudios de fertilidad y reproducción no fueron observados efectos sobre la fertilidad de machos y hembras con dosis 21.000 veces más altas que la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos.

Embarazo. Efectos teratogénicos. Embarazo Categoría C: no se observaron malformaciones fetales administrando dosis orales de hasta 500 mg/kg/día en ratas, ratones y conejos (siendo esta dosis equivalente a 7.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada en humanos). Las dosis de 1.000 mg/kg/día fueron materno-toxicas y determinaron un aumento del número de abortos. No existen estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas,

por lo tanto, no se recomienda la administración de este fármaco durante el embarazo.

Madres en etapa de lactancia: tal como ocurre con muchos otros fármacos, Timolol Maleato después de ser administrado tanto por vía oral como oftálmica se secreta en la leche materna, desaconsejándose su empleo en madres que amamantan.

Empleo pediátrico: no se ha comprobado su seguridad y eficacia en la población pediátrica.

REACCIONES ADVERSAS

Por lo general el producto es bien tolerado, siendo las experiencias adversas más frecuentes ardor y picazón después de la instilación ocular (aproximadamente en uno de cada ocho pacientes). Las siguientes reacciones adversas fueron informadas con menor frecuencia:

Generales: astenia, cansancio, cefalea, dolor de pecho.

Sentidos especiales: signos y síntomas de irritación ocular, conjuntivitis, queratitis, blefaritis, dolor ocular, lagrimeo, reducción de la sensibilidad táctil, sequedad de ojos, sensación de cuerpo extraño y picazón, alteraciones de la visión, edema macular (cistoide, cambios refractivos, diplopía, ptosis, despndimiento coroidal después de efectuar procedimientos quirúrgicos, pseudopúrpuras) y tintitus.

Cardiovasculares: bradicardia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones, arritmia, hipotensión, síncope, bloqueo cardíaco, paro cardíaco, edema pulmonar, edematado, fenómeno de Raynaud en manos y pies.

Respiratorios: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con afecciones bronco-espásticas previas), insuficiencia respiratoria, disnea, tos, congestión nasal e infecciones respiratorias.

Piel: alopecia, rash posioformo o exacerbación de psoriasis preexistente.

Hipersensibilidad: reacciones alérgicas sistémicas, angioedema, urticaria y rash localizado y generalizado.

Sistema nervioso/Alteraciones psiquiátricas: exacerbación de los signos y síntomas de miastenia gravis, mareo, somnolencia, depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de memoria, parestias, cambios de conducta, depresión, confusión, alucinaciones, ansiedad y nerviosismo.

Digestivos: náuseas, diarrea, depresión, sequedad bucal.

Urogenitales: pérdida de la libido, impotencia, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Peyronie.

Immunológicos: lupus eritematoso sistémico.

Endócrinos: síntomas de hipoglucemia enmascarados en pacientes diabéticos.

SOBREDOSIS

Se ha reportado que la sobredosificación accidental con Timolol Maleato solución oftálmica determinó efectos sistémicos similares a los observados tras la administración de beta-bloqueantes adrenérgicos por vía sistémica.

Síntomas: los síntomas más frecuentemente referidos después de la sobredosis aguda incluyen: mareos, temblor, cefalea, disnea, bradicardia, broncoespasmo y paro cardíaco.

Tratamiento: en caso de sobredosis efectuar un control clínico cuidadoso con monitoreo de los signos vitales y cardíacos, implementando luego un tratamiento sintomático y de soporte. De acuerdo con el síndrome clínico predominante pueden indicarse los siguientes tratamientos:

- **Bradycardia:** atropina intravenosa; si no se tiene respuesta, aplicar isoproterenol. En casos rebeldes, está indicado el marcapasos.

- **Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado:** isoproterenol o marcapasos.

- **Insuficiencia cardíaca:** digital y diuréticos. El glucagón puede ser de utilidad.

- **Hipotensión:** vasopresores (dopamina o norepinefrina) y monitoreo continuo.

- **Broncoespasmo:** isoproterenol o terbutalina y aminofilina.

- **Hipoglucemia:** glucosa intravenosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6062/2247. Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6649/6658-7777. Centro de Asistencia Toxicológica a la Plata. Tel.: (0221) 451-5555. Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160. Hospital de Niños Pedro Elizalde. Tel.: (011) 4300-2115.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco gotero con 5 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original, al abrigo de la luz. Desear el envase al mes de abierto.

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.699. Directora Técnica: Laura R. Hernández. Farmacéutica, Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lamus N° 2300. Los Polvorines, C.A. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comuníquese con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. Elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes."



Elea