

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

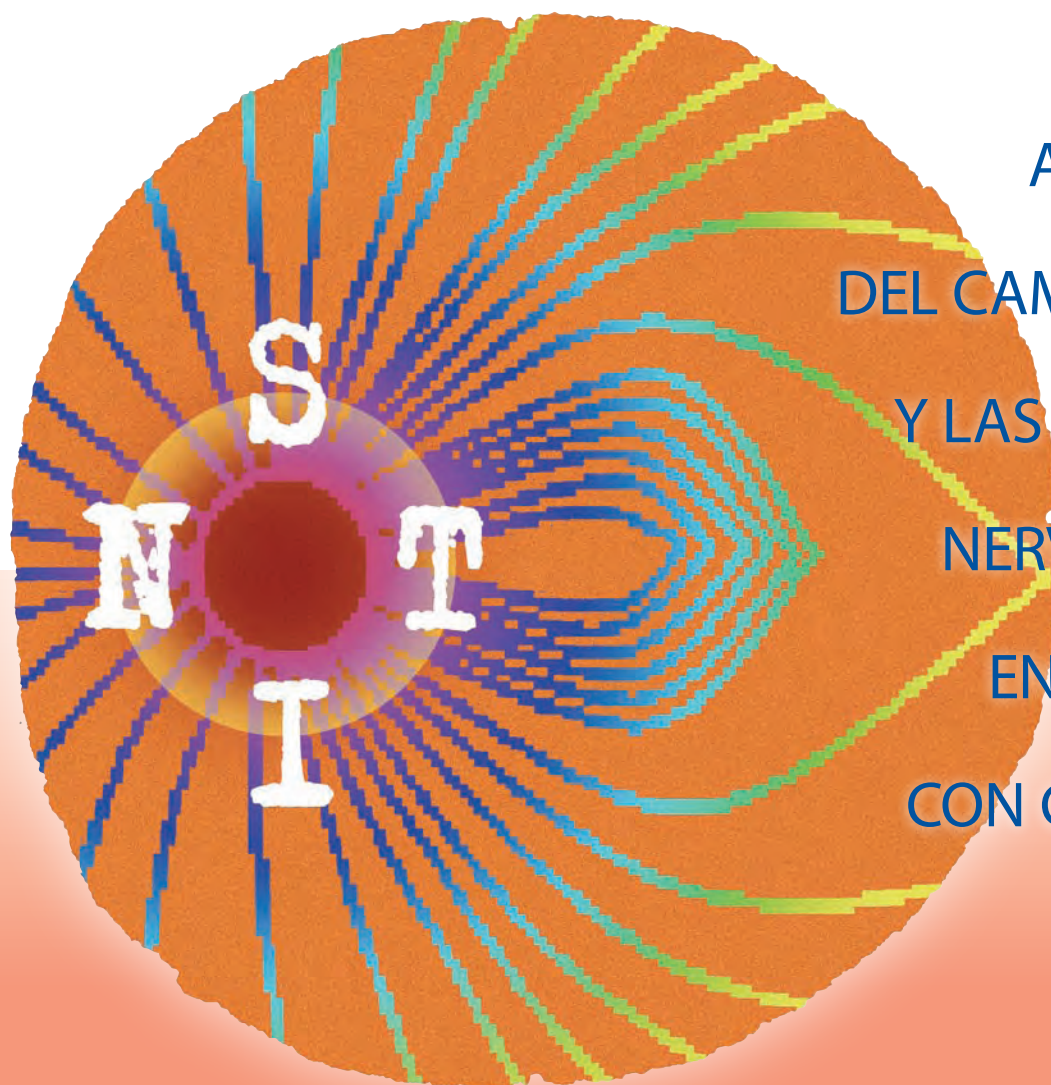
I N F O R M A C I Ó N

I N F O R M A C I Ó N

Dr. Juan Sánchez Navés<sup>(1)</sup>  
Dr. Salvador Balle Monjo<sup>(2)</sup>  
Dra. Isabel Cacho Bovillo<sup>(1)</sup>  
Dr. Vicente Guimerá Bordes<sup>(1)</sup>

(1) Instituto Balear de Oftalmología I.B.O.

(2) IMEDEA-UIB-CSIC. Departamento  
de física interdisciplinar.



RELACIÓN

ANATÓMICA

DEL CAMPO VISUAL

Y LAS FIBRAS DEL

NERVIO ÓPTICO

EN PACIENTES

CON GLAUCOMA



# TIMABAK

0,25%

0,50%

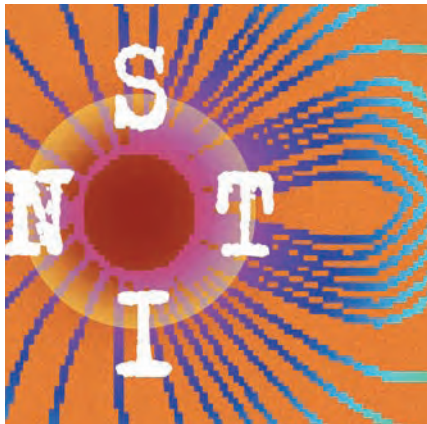
Timolol Maleato Colirio en Solución 5 ml

SIN CONSERVANTE

## NUEVAMENTE A SU DISPOSICIÓN



I N F O R M A C I Ó N  
I N F O R M A C I Ó N  
I N F O R M A C I Ó N  
I N F O R M A C I Ó N  
I N F O R M A C I Ó N



Edita: Domènec Pujades

ISSN: 84-1887-4096

© Artículo: Dr. Juan Sánchez Navés,  
Dr. Salvador Balle Monjo, Dra. Isabel Cacho  
Bovillo, Dr. Vicente Guimerá Bordes

© Revista: Laboratorios Thea

Todos los derechos reservados. No se permite reproducir,  
almacenar en sistemas de recuperación de la información  
ni transmitir alguna parte de esta publicación, cualquiera  
que sea el medio empleado (electrónico, mecánico, foto-  
copia, grabación, etc.), sin el permiso previo de los titula-  
res de los derechos de la propiedad intelectual.

Impresión: Eurográfica Sant Vicenç

Depósito legal: B-9565/2007

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos  
recibidos de sus legítimos autores sin introducir modifica-  
ciones en los mismos y, por ello, no se hace responsable de  
las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

 **Thea**  
**INNOVACIÓN**

Número 55. Marzo 2009

## ÍNDICE

Introducción

Consideraciones anatómicas de la retina  
en la campimetría ..... 4

Fundamentos del campo visual

El analizador de campo visual de Humprey

Estrategias de prueba ..... 5

Fiabilidad de las pruebas ..... 6

Interpretación de los resultados

Principios físicos de la tomografía  
de coherencia óptica

Principios generales ..... 7

Tomografía de coherencia óptica y análisis  
de las fibras del nervio óptico ..... 10

Interpretación de los gráficos en  
las diferentes presentaciones clínicas  
del glaucoma ..... 12

Bibliografía ..... 19

---

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una  
ayuda de la Direcció General de Recerca, Desenvolu-  
pament i Innovació del Govern de les Illes Balears.



## INTRODUCCIÓN

El glaucoma sigue siendo una causa frecuente de pérdida de visión irreversible, aunque la etiología es diversa y la etiopatogenia multifactorial, parece claro que el aumento de la presión intraocular dañaría las células ganglionares de la retina dándole lugar a: alteraciones funcionales que se detectarían con tests psicofísicos (campimetría), y alteraciones estructurales o anatómicas analizadas mediante la prueba de OCT, que detecta la atrofia de los axones de dichas células correspondientes a esa zona<sup>1</sup>.

Aunque parece que hay una correlación lineal entre la atrofia de fibras y pérdida de campo,<sup>2</sup> la discusión entre si la pérdida de función es anterior o posterior a dicha atrofia permanece abierta.

En este trabajo mostramos la relación anatómica que existe entre ambas pruebas en pacientes afectados de glaucoma. Para ello cruzamos los 55 puntos del campo visual con las 255 medidas que realiza de forma circular la OCT sobre la cabeza del nervio óptico, siguiendo la orientación topográfica de los trabajos conocidos de Garthway-Head.<sup>3</sup> El software propietario utilizado para ello ha sido realizado por nosotros.

## CONSIDERACIONES ANATÓMICAS DE LA RETINA EN LA CAMPIMETRÍA

La capa neural del ojo está formada por células receptoras, conos y bastones, que se encargan de convertir la energía luminosa en respuesta electroquímica. Estas respuestas transmiten a las células bipolares y después a las células ganglionares.

Las células ganglionares tienen su punto de origen en la capa nuclear externa de la retina, sus axones atraviesan la superficie interna de la retina para llegar hasta la cabeza del nervio óptico.

La representación cortical de la imagen está altamente asociada a la densidad de células ganglionares que a su vez depende de la excentricidad de la retina, de manera que en la fóvea hay dos células ganglionares por cada receptor, mientras que en la retina periférica hay una por cientos de receptores.<sup>4</sup>

Otros aspectos funcionales importantes a tener en cuenta son que el haz de axones provenientes de la mácula cuenta con aproximadamente un tercio del total de fibras retinianas y que nunca atraviesan la línea media horizontal. Cualquier daño de las fibras, bien en la retina o en la cabeza del nervio óptico, tiende a respetar dicha línea media horizontal.<sup>5</sup>

Puesto que las fibras de los axones pasan por encima de los receptores, se produce cierta dispersión de la energía luminosa en la capa receptora. Para evitar que esta dispersión afecte la zona foveal, donde la agudeza visual del ojo es máxima, se altera el curso normal de las fibras, de manera que las fibras que vienen desde la retina temporal viajan en forma arqueada rodeando la fóvea.

## FUNDAMENTOS DEL CAMPO VISUAL

Midelasensibilidadalcontraste,esdecirlacapacidaddedetectarunafuenteluminosacontraun fondo más oscuro (10 candelas/m<sup>2</sup>) o más brillante a través del estímulo de las células mencionadas anteriormente sobre un área conocida.

Para ello busca un umbral de sensibilidad que representa el punto en el cual un estímulo se ve el 50 % de las veces y no se ve el otro 50 %. Se supone que los estímulos más brillantes que el valor del umbral se verán y que aquellos más bajos que dicho valor no se verán. Los valores de los umbrales para los distintos puntos de retina se comparan con los valores que corresponderían a una persona de la misma edad en la misma zona de la colina de visión. Un aumento del umbral, es decir una disminución de la sensibilidad, indicaría una pérdida de función visual que suele obedecer a algún cambio patológico.

La campimetría estática computerizada crea un mapa del campo visual al ir proyectando estímulos (de 200 ms de duración) de varias intensidades, tamaños y colores en una pantalla con forma semicircular que también puede variar en luz, intensidad y color.

## EL ANALIZADOR DE CAMPO VISUAL DE HUMPREY

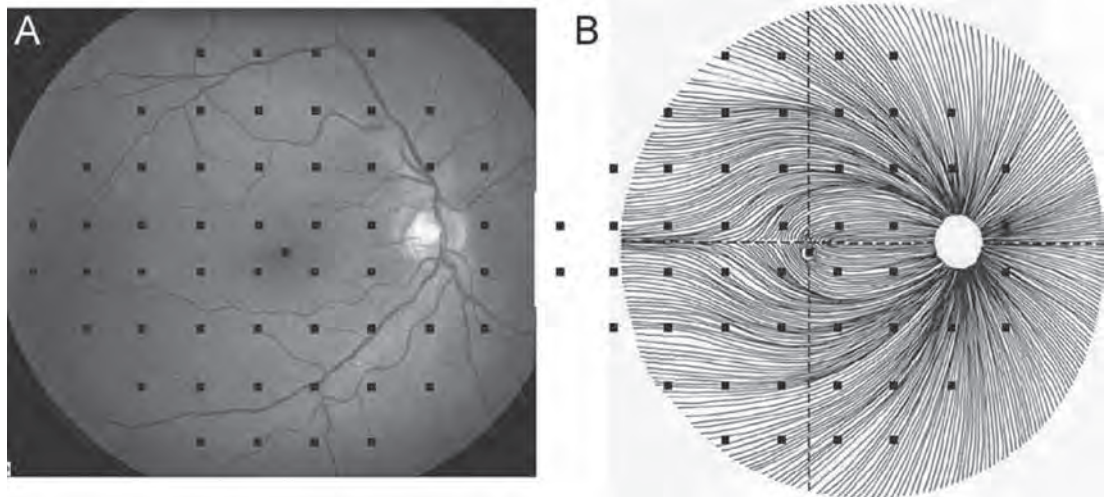
Hoy en día el HVFA es el "Gold Standard" en campimetría por ser un método computerizado (condiciones de prueba reproducibles, capacidad de almacenamiento, mayor sensibilidad en las pruebas y facilidad de operación), versátil (se puede elegir el examen que es más adecuado para el paciente según factores como antecedentes familiares, edad, grado de cooperación y tiempo disponible para realizar la prueba) y fiable (comprueba factores que afectan la fiabilidad de la prueba, como son la cooperación y fijación del paciente y la introducción de lentes de prueba).

## ESTRATEGIAS DE PRUEBA

Dentro de los distintos programas que ofrece el HVFA a la hora de estudiar el campo visual el más común es el de umbral completo. Siempre se realiza la prueba corrigiendo el error refractivo y en condiciones mesópicas.<sup>6,7</sup>

El programa comienza buscando el umbral de sensibilidad foveal en cuatro localizaciones a 9° desde los meridianos horizontales y verticales. Una vez encontrado este umbral se localiza el punto ciego fisiológico, proyectando un estímulo de tamaño III en la zona del campo visual donde se espera que esté el punto ciego, es decir, a 15° temporal desde la fijación y ligeramente inferior al meridiano horizontal. Una vez conseguida toda esta información el programa comienza a testear las distintas localizaciones del campo visual mediante una técnica de escalonamiento randomizado (Fig 1), que consiste en mostrar un estímulo inicial a una intensidad a la que se espera que se

Figura 1. OD. (esquema tomado de Hood y Kardon, ver referencia 2).



detecte. Si el paciente ve el estímulo se disminuye la intensidad de 4 en 4 decibelios (unidades de 0,4 log) hasta que no lo vea. Si el paciente no ve el estímulo se aumenta la intensidad de 4 en 4 decibelios hasta que lo detecte. El instrumento cambia entonces de dirección, moviéndose de 2 en 2 decibelios, hasta que se produce un cambio en la respuesta del paciente. El último estímulo visto por el paciente se considera como el umbral para ese punto.

### FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS

Para ayudar a evaluar la fiabilidad del HVFA ofrece las siguientes herramientas que miden la exactitud y la consistencia de la prueba.

- Pérdidas de fijación: El instrumento proyecta un 5 % de los estímulos en la supuesta ubicación del punto ciego fisiológico o solo si el paciente indica que ve el estímulo registrará como una pérdida de fijación. Si las pérdidas de fijación superan el 20% no se considera un resultado fiable.
- Errores falsos positivos: Cuando un paciente responde a los ensayos de reclamo en los que no se ha proyectado ningún estímulo.
- Errores falsos negativos: el estímulo se repite con un nivel de brillo mucho mayor que la vez anterior. Si el paciente no responde a este estímulo de prueba, se registra un error falso negativo.

Errores por encima del 33 % consideran la prueba como no fiable.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los valores numéricos que aparecen en la parte superior de estos diagramas representan la diferencia en decibelios entre los resultados de la prueba del paciente y los valores normales corregidos en cuanto a edad en cada punto examinado del campo visual. El diagrama de probabilidad de desviación del modelo indica la significación estadística del resultado en cada punto.

Finalmente, la impresión muestra los índices globales:

- **Desviación media (MD):** Es la elevación o depresión media del campo general del paciente comparado con el campo de referencia normal. Una MD importante puede indicar que el paciente tiene una depresión general o que hay una pérdida significativa en una parte del campo y no en otras.
- **Desviación estándar del modelo (DSM):** Es una medida del grado en el que la forma del campo medido del paciente se aparta del campo normal de referencia con corrección de edad. Una DSM baja indica una colina suave de visión. Una DSM alta indica una colina irregular y puede ser debido a la variabilidad en la respuesta del paciente o a irregularidades del campo.

## PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography, OCT) explota las propiedades ondulatorias de la luz para obtener información acerca de la estructura del tejido sin dañarlo.<sup>8</sup> Esto requiere usar luz que no sea absorbida por el tejido.

## PRINCIPIOS GENERALES

Una onda se produce cuando una magnitud (por ejemplo la presión del aire en una habitación cerrada) varía tanto en el tiempo como en el espacio alrededor de un cierto valor medio. En un lugar determinado, a medida que transcurre el tiempo se observa que la magnitud estudiada pasa de superar el valor medio a estar por debajo del mismo de manera regular, por lo que las desviaciones respecto del valor medio llamadas vibraciones son alternativamente positivas y negativas a medida que transcurre el tiempo. Análogamente, en un instante determinado las variaciones también son regulares en espacio, pasando de positivas a negativas a medida que nos desplazamos de un punto a otro. Muchos fenómenos físicos se explican de manera satisfactoria en este marco unificado: el sonido se explica como una onda de presión, la luz se asociaría a una onda electromagnética.

A pesar de que en cada caso las magnitudes que vibran son diferentes, todas las ondas poseen unas características generales que les confieren un comportamiento semejante.

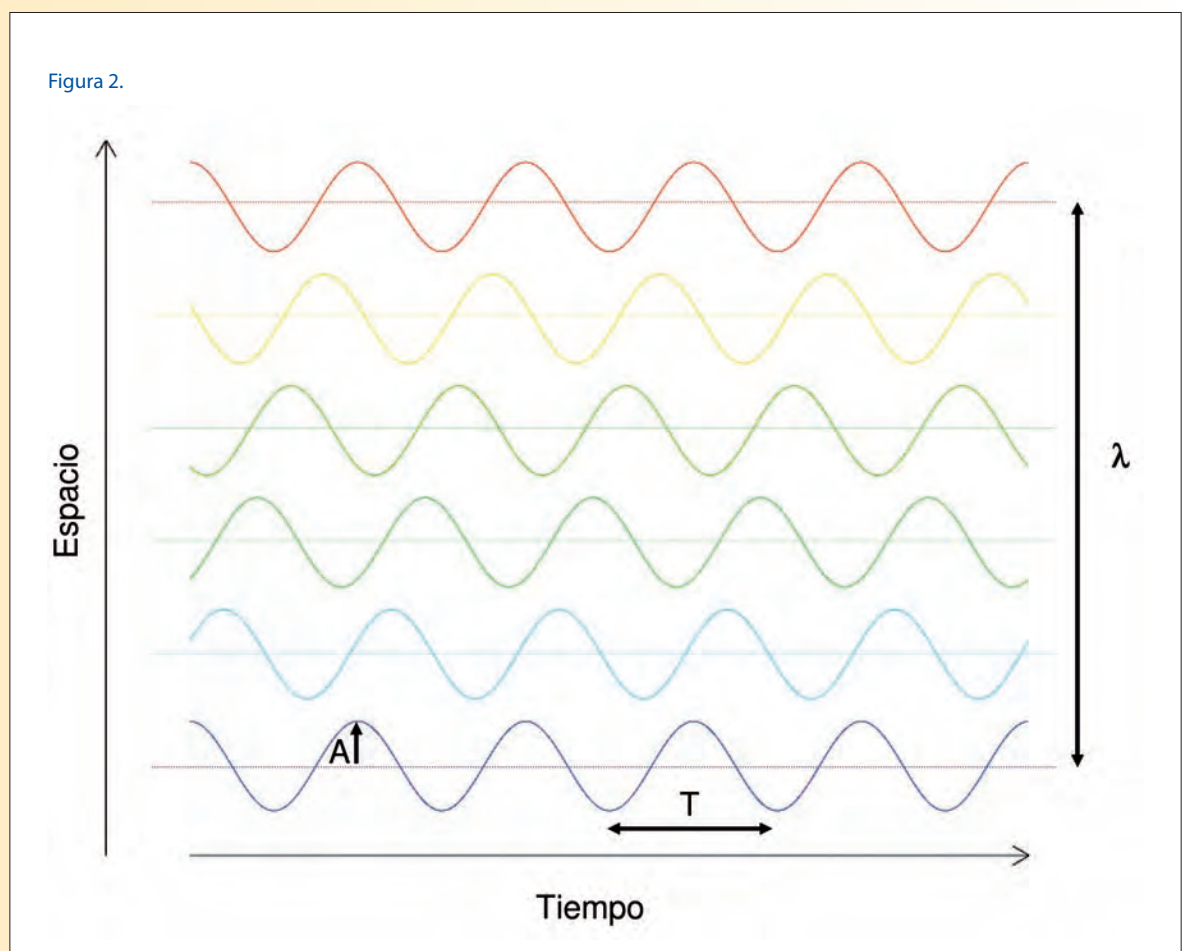


Una onda perfectamente coherente se caracteriza por su frecuencia de vibración temporal,  $f$ , su longitud de onda,  $\lambda$ , y su amplitud,  $A$ .

Cuando observamos el valor de la onda en un punto determinado del espacio (Fig. 2), el valor que toma la onda en este punto cambia en el tiempo, pero se repite a intervalos de tiempo regulares; el periodo de la onda es el intervalo de tiempo,  $T$ , entre dos repeticiones consecutivas, relacionado con la frecuencia mediante  $T=1/f$ .

De manera análoga, si observamos el valor de la onda en un instante de tiempo determinado (por ejemplo, tomándola una fotografía de la misma), este valor se repite en distintos puntos del espacio, separados entre sí por una distancia igual a  $\lambda$  relacionada con  $f$  por la velocidad de propagación de la onda,  $v = \lambda \cdot f$ .

La coherencia de las ondas perfectas es infinitamente larga: el valor de la onda en el instante  $t$  en un punto  $x$  es el mismo que el valor en el instante  $t'$  en un punto  $x' = x + v \cdot (t' - t)$ , de manera que





sabiendo cómo es la onda en un instante determinado, podemos determinar cómo será o cómo ha sido la onda en cualquier otro instante.

Las ondas reales, sin embargo, tienen coherencia finita debido a que la frecuencia y/o amplitud de vibración no se mantienen constantes, sino que varían debido a múltiples factores. Una bombilla eléctrica produce luz de muy corta coherencia, porque estas variaciones son grandes y ocurren muy rápidamente; en cambio, un láser produce luz muy coherente, porque dichas variaciones son relativamente pequeñas y lentas.

Para caracterizar la coherencia de una onda se suele utilizar el tiempo de coherencia,  $\tau$ , que es el tiempo típico sobre el que se observan variaciones en las características de la onda (Fig. 3), o bien la longitud de coherencia,  $\Lambda = v \cdot \tau$ , que corresponde a la separación espacial típica entre regiones de frecuencia de vibración bien definida.

Cuando en una región tenemos dos o más ondas de la misma frecuencia  $f$ , se producen los llamados fenómenos de interferencia (Fig. 4). En un punto determinado (A), tenemos dos ondas provenientes de dos fuentes; cada una de las ondas ha recorrido una distancia diferente desde su fuente de origen, por lo que se superponen en un estado de vibración diferente. La amplitud total de vibración aumenta (interferencia constructiva) en aquellos lugares donde las vibraciones asociadas a la primera y a la segunda ondas tienen el mismo signo (punto A), reduciéndose (interferencia negativa) en aquellos lugares donde tienen signo opuesto (punto B).

La interferencia constructiva es máxima si las crestas o vientres de las dos ondas coinciden, mientras que la mayor interferencia destructiva se produce donde coinciden las crestas de una onda

Figura 3.

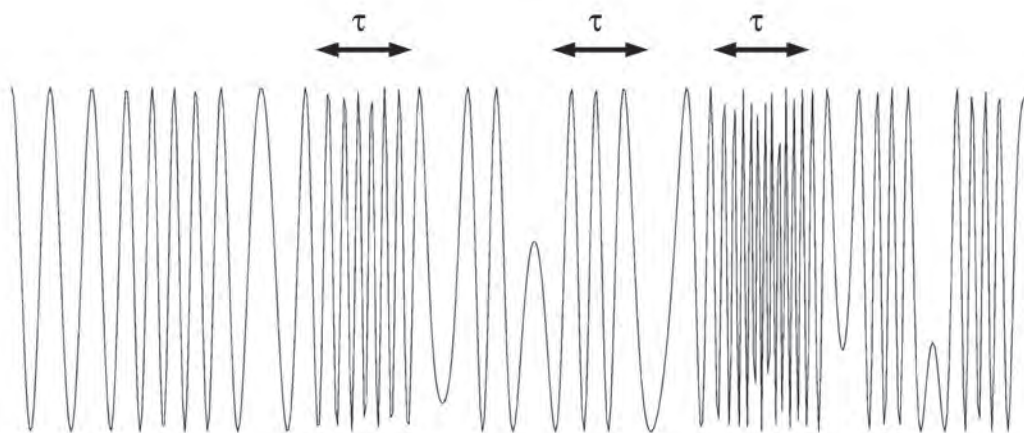
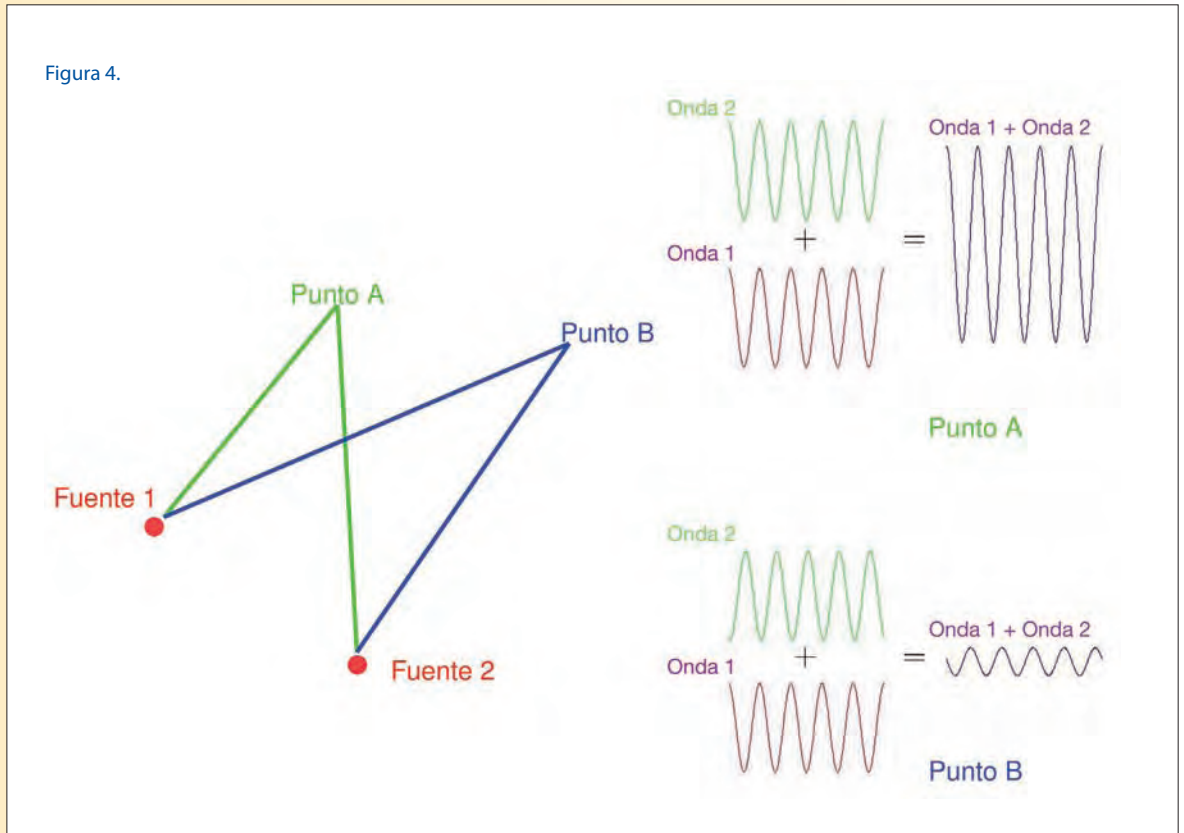


Figura 4.



con los vientres de la otra o viceversa. En el caso en que las dos ondas tienen la misma amplitud de vibración, la máxima interferencia destructiva es completa (no existe vibración en esos puntos), mientras que la vibración se duplica en los puntos donde se produce interferencia constructiva.

Las interferencias que acabamos de describir se producen tanto para ondas perfectamente coherentes como para las de coherencia finita. En el primer caso las interferencias se producen en todo el espacio mientras que en las de coherencia finita sólo se producen en una zona de tamaño dado por la longitud de coherencia mutua de las ondas: fuera de esa región, las ondas tienen características diferentes, y no interfieren.

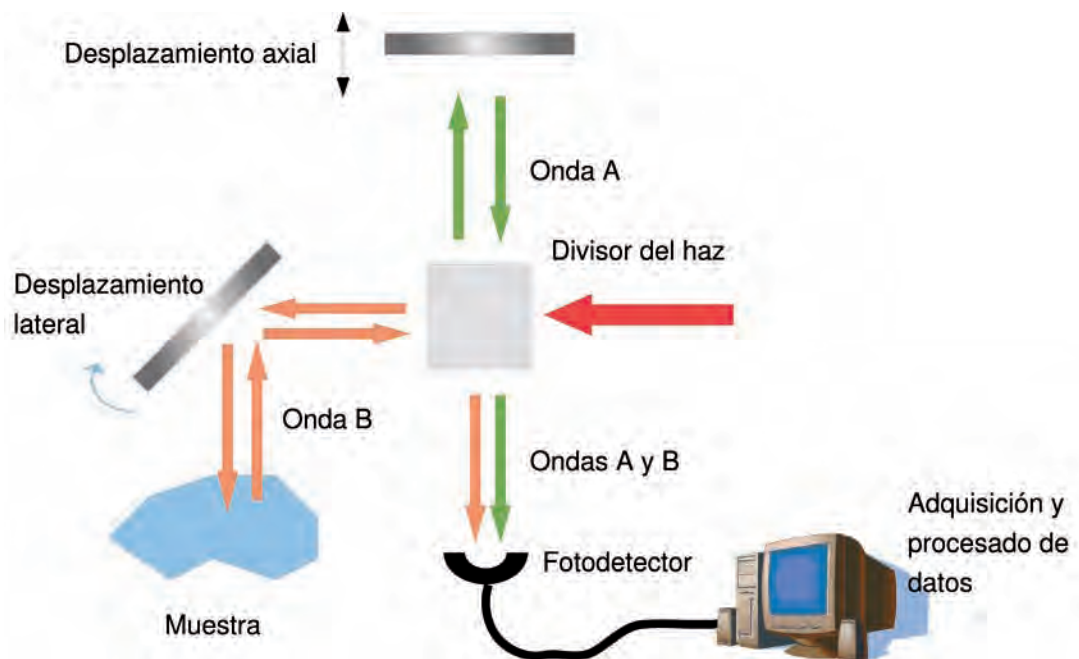
### TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y ANÁLISIS DE LAS FIBRAS DEL NERVIÓ ÓPTICO

Las medidas mediante OCT se basan en esta propiedad de coherencia finita. Puesto que al cambiar de un medio material a otro se produce una reflexión importante, la OCT nos permite medir el grosor de capas de tejido homogéneo, incorporando un sistema de deflexión del haz permite barrer la superficie de la muestra, repitiendo el proceso antes explicado en múltiples puntos del tejido a examinar.

Consideremos la situación de la Figura 5, donde tenemos una onda de muy corto tiempo de coherencia que dividimos en dos partes mediante un espejo parcialmente reflector. Una de estas partes (onda A) es nuestra referencia, mientras que la otra (onda B) se envía sobre la muestra a analizar, en este caso la retina en la zona de fibras próxima a la papila. En esta zona, los axones (1,2 millones) realizan un giro de 90° para poder salir del globo ocular a través del nervio óptico,<sup>9</sup> y para ello tienden a estratificarse de forma ordenada aunque un tanto dispersa,<sup>10</sup> siendo los más cercanos al disco óptico más superficiales que los que llegan de la retina periférica. Los grosores de dicha capa de fibras nerviosas son variables entre pacientes aunque sufren pocas modificaciones a lo largo de los años en condiciones normales.<sup>11</sup>

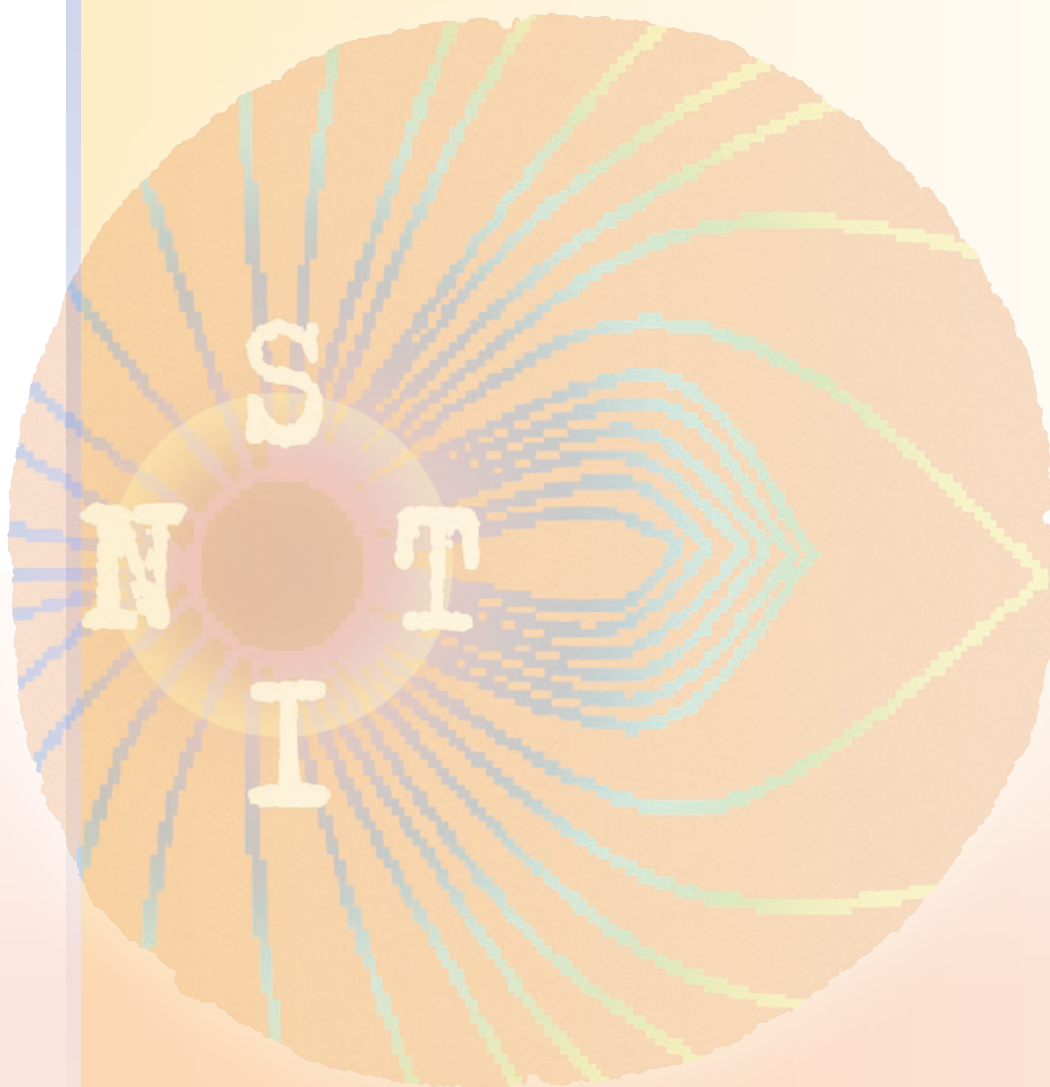
En esta estructura estratificada, los haces anterior y posterior de los axones, los vasos sanguíneos y las células gliales<sup>12</sup> contribuyen a la reflexión parcial de la onda B, que se superpondrá con la A. Las dos ondas son (excepto por su amplitud) una réplica exacta la una de la otra, y debido a su pequeña longitud de coherencia, las dos ondas superpuestas sólo interfieren si han viajado la misma distancia; así, variando el camino de la onda de referencia A, tenemos información sobre la profundidad del punto que provoca la reflexión, y de la amplitud de la vibración resultante podemos determinar las características del tejido en dicho punto, consiguiéndose una resolución en profundidad del orden de 10 µm.

Figura 5.





Esta es la técnica básica para la OCT, que se denomina OCT temporal puesto que las medidas de distancias y amplitudes de reflexión se realizan en función del tiempo. Más recientemente se han desarrollado otras técnicas de OCT basadas en medidas de la frecuencia de la onda reflejada, denominadas espectrales, que permiten en algunas aplicaciones mejorar la precisión de la medida y/o evitar problemas tecnológicos como, por ejemplo, el desplazamiento del espejo de referencia manteniéndose paralelo a sí mismo.<sup>13</sup> En todos los casos, sin embargo, el principio subyacente es el que acabamos de exponer, basado en el hecho de que dos ondas de pequeña coherencia sólo interfieren cuando se superponen de manera precisa, lo que nos permite determinar la distancia recorrida por una de las dos ondas si conocemos la recorrida por la otra.

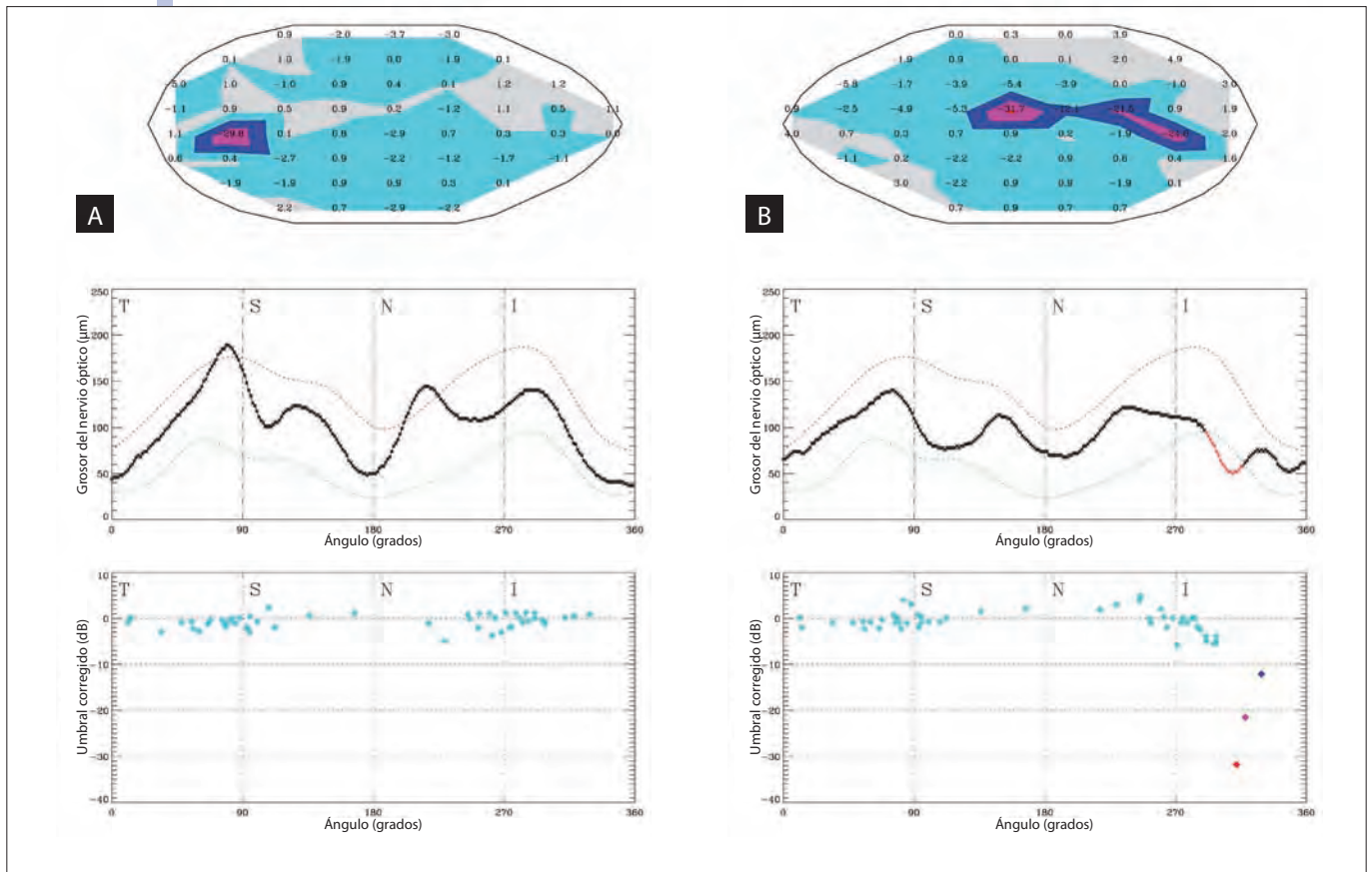


## INTERPRETACIÓN DE LOS GRÁFICOS EN LAS DIFERENTES PRESENTACIONES CLÍNICAS DEL GLAUCOMA

Para poder interpretar los campos visuales hay que tener en cuenta que la óptica del ojo invierte los objetos a los que miramos, así los objetos que vemos en el campo visual superior producen una imagen en la retina inferior y los objetos que vemos en el campo temporal generan una imagen en la retina nasal.

La afectación de los campos visuales por glaucoma presentan las siguientes características:

- **Paracentral:** Aproximadamente un 70% de los defectos en campo visual más tempranos son paracentrales. Estos defectos suelen seguir el curso de las fibras nerviosas y suelen mostrar cambios abruptos cuando llegan a la mediana horizontal<sup>14,15</sup> (paciente 1).
- **Escalón nasal:** El escalón nasal es un defecto que se asocia a una diferencia de sensibilidad por encima y por debajo de la línea media de sensibilidad en el campo nasal (paciente 2).
- **Defectos en forma de arco:** Este tipo de defectos representan un estado más avanzado de glaucoma. Generalmente se considera como una unión de defectos paracentrales y al igual que los anteriores son más comunes en el hemisferio superior y también respetan la mediana horizontal (paciente 3).
- **Aumento del punto ciego:** Existen muchas patologías que pueden dar lugar a un punto ciego aumentado, pero cuando el aumento es debido a glaucoma suele llevar la forma alargada del curso de las fibras ópticas. Este defecto es bastante común en glaucoma pero no se considera útil para diagnóstico temprano por darse poco de manera aislada y ser difícil de diferenciar del disco normal, que muestra un amplio rango de tamaños y formas.
- **Depresión general:** Es una bajada general de la isla de la visión que conlleva medidas de sensibilidad reducida y una contracción de las isópteras. Este tipo de defecto es muy diferente de las lesiones focales descritas anteriormente que resultan de daños a grupos de fibras específicos. Ésta es debida a una pérdida difusa de fibras nerviosas a nivel de todo el nervio óptico (paciente 4).



## PACIENTE 1

Elojoizquierdo (OI) es normal; a: la papila presenta unas características dentro de la normalidad. b: el primer gráfico muestra los valores (en dB) de la desviación normal en cada punto tal y como el paciente ve el escotoma proyectado en la cúpula del campo visual. c: el segundo gráfico muestra el grosor de las fibras del nervio óptico, siendo tal y como observamos más gruesas en la parte superior e inferior (en micras), que corresponden a los haces de fibras arqueadas. En el gráfico inferior se muestran los 55 puntos del campo visual correlacionados con el gráfico 2, podemos observar que la mayoría de puntos examinan la zona del campo que corresponde a los haces de fibras superiores e inferiores y apenas puntos de exploración sobre la zona de fibras nasales que detectarían fallos en el campo visual temporal del paciente. En estos gráficos y para mejor comprensión los puntos del campo del tercer gráfico los situamos sobre las fibras del nervio que le corresponden, siguiendo el esquema de la figura 1.

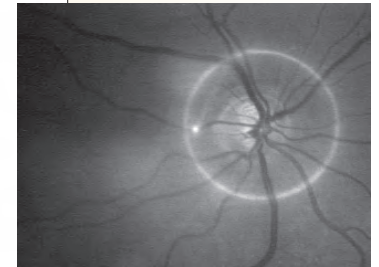
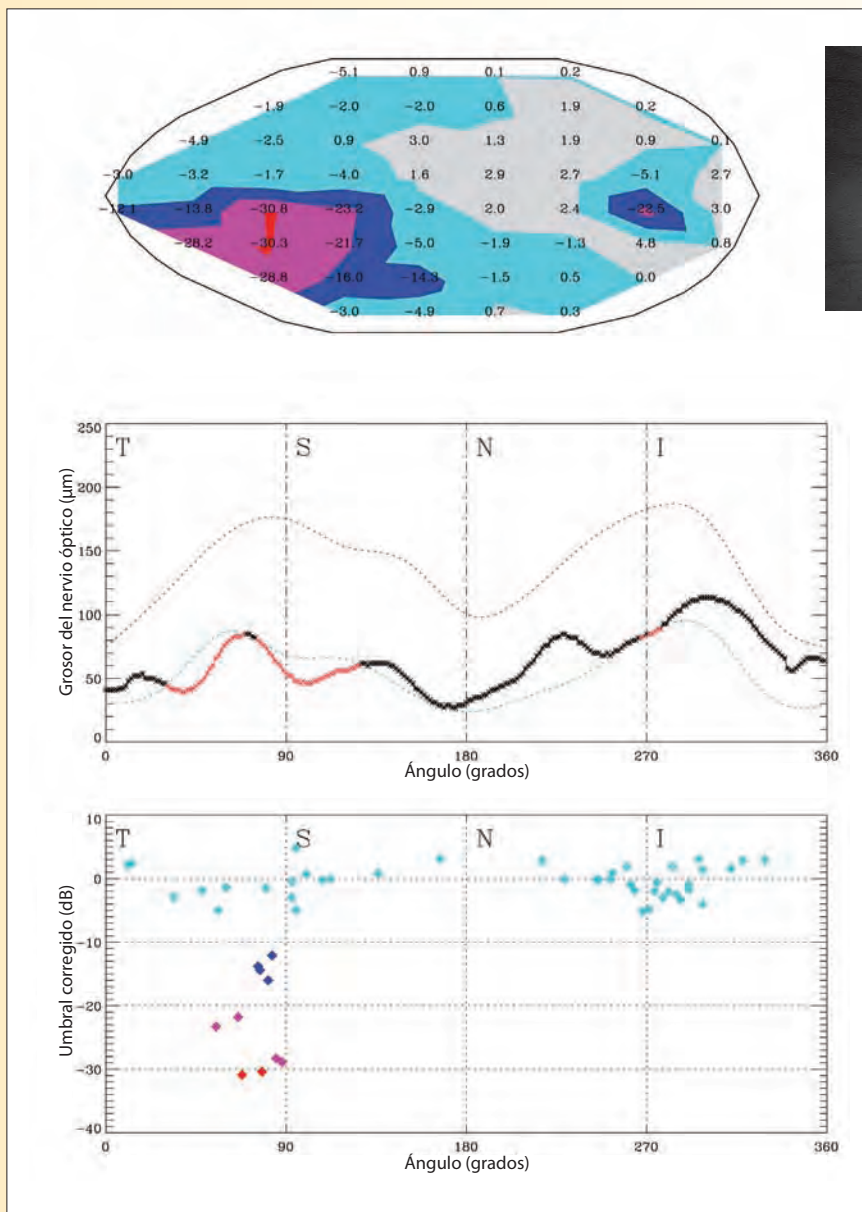
El ojo izquierdo presenta una papila de 2,6 mm<sup>2</sup> con una excavación de 0,9 mm<sup>2</sup> con un ratio disco-excavación de 0,3, en su ojo derecho es de 2,7 mm<sup>2</sup> con una excavación de 1,315 mm<sup>2</sup> mostrando una r de 0,46.

Elojo derecho (OD) presentaba una campimetría con un escotoma centrocecal superior; la papila mostraba una escotadura inferior con una pequeña hemorragia en astilla. El gráfico 2 muestra una disminución del grosor patológico en un pequeño sector de las fibras a nivel inferotemporal, que se correspondería con la pérdida de sensibilidad en los puntos correspondientes al campo visual en el gráfico 3. La agudeza visual se mantiene en niveles normales (20/25) dado que las fibras temporales que conectan con la fóvea no estarían dañadas.



## PACIENTE 2

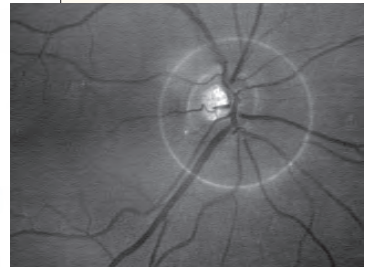
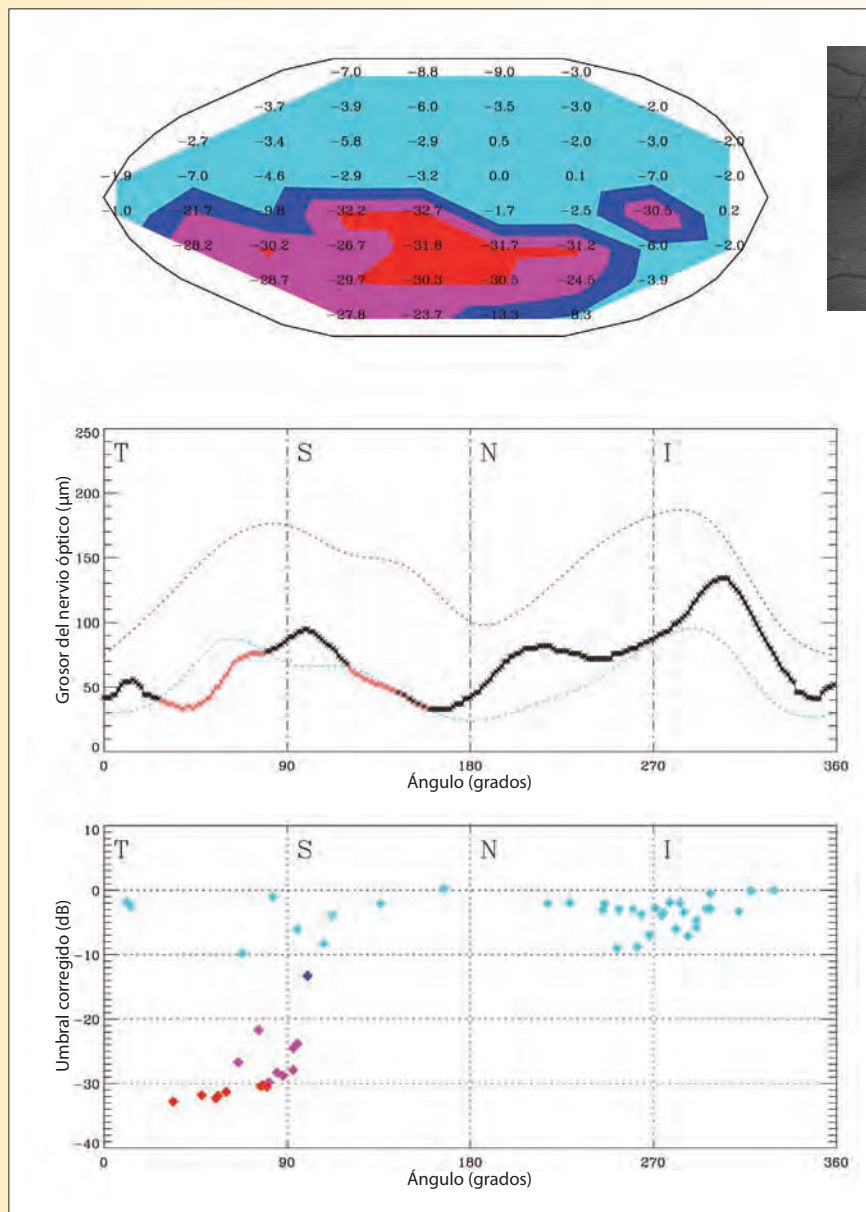
El ojo derecho (OD) presenta un escotoma nasal inferior en el campo visual; la papila muestra una excavación de predominio superior y temporal. En el segundo gráfico la OCT detecta esa atrofia también en la zona temporal superior, en este caso la extensión de la lesión es mayor que la del paciente 1. Aquí encontramos diferentes caídas de la sensibilidad también en una zona más amplia.



Aquí la papila tiene un área de 2 mm<sup>2</sup> con una excavación de 1,3 mostrando una relación papila-excavación de 0,63.

### PACIENTE 3

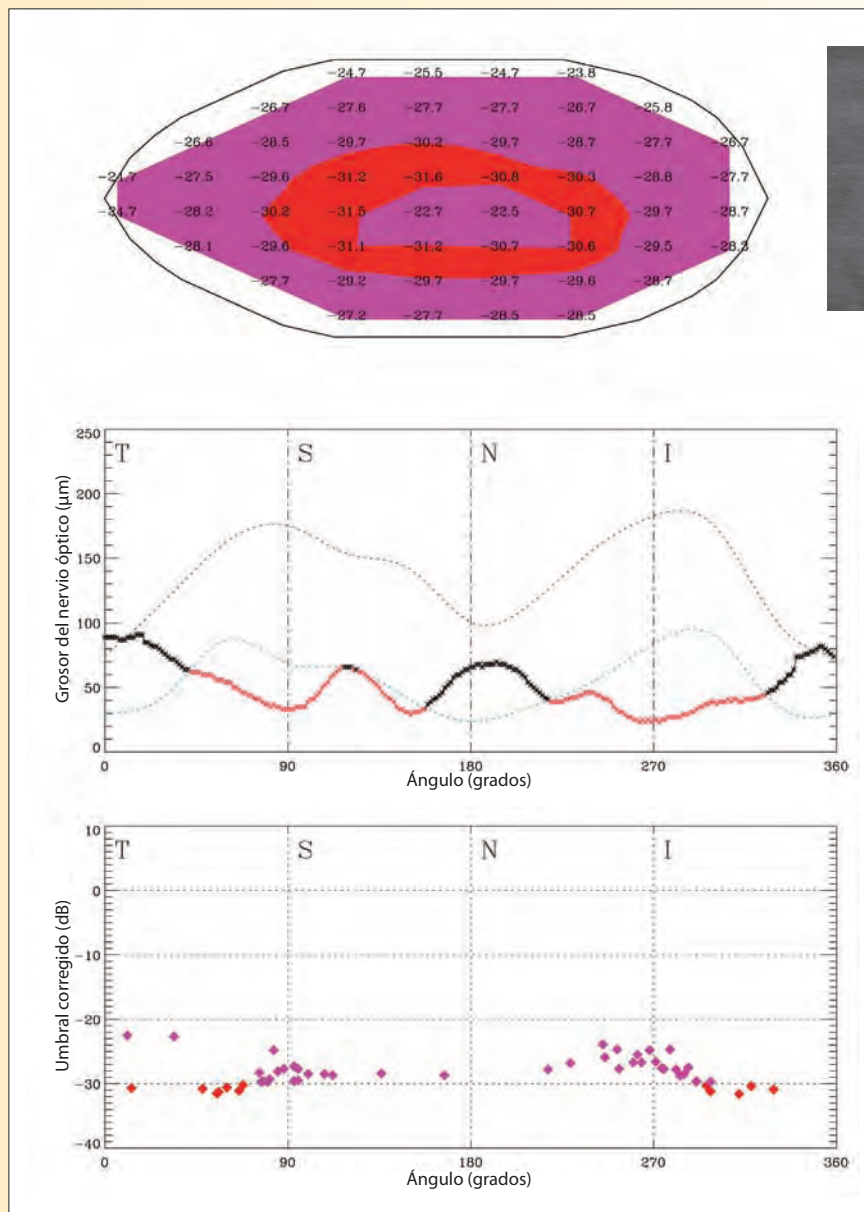
Campimetría del ojo derecho (OD) con escotoma arciforme inferior; el aspecto retinográfico de la papila muestra, de forma similar al paciente 2, una excavación temporal de predominio superior. La medida del grosor de fibras (gráfico 2) también se asemeja al paciente 2, con un adelgazamiento temporal y superior, que también se corresponde con una caída de la sensibilidad siguiendo la línea de atrofia. Cuanto mayor es la atrofia mayor es la pérdida de sensibilidad.



La papila tiene un área de 2 mm<sup>2</sup> con una excavación de 1,1 mm<sup>2</sup> con una r de 0,55.

## PACIENTE 4

Reducción concéntrica en OD; la retinografía muestra una escotadura inferior y una excavación superior. Este paciente de 65 años, a pesar de mantener una buena agudeza visual (20/25), el contaje del grosor presenta valores borderline a nivel temporal y nasal mientras que el resto de las fibras están por debajo de la normalidad en la entrada de los haces superiores e inferiores. Todos los umbrales del campo visual se sitúan en niveles mínimos, ya que el campo visual exploraba básicamente las células ganglionares cuyos axones entran a nivel de la papila a través de los cuadrantes superiores e inferiores, que son por otra parte las zonas más sensibles a los cambios de la presión intraocular.



La papila de este paciente tiene un área aproximada de  $2 \text{ mm}^2$  con una excavación de  $1,9 \text{ mm}^2$  y una relación por tanto de 0,95.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Weinreb, R.N., Anton-López, A. (1999). Glaucoma definition and classification. In: Easty, D: L. Sparrow, J.M. (eds.) Oxford Textbook of Ophthalmology. Oxford University Press, New York, 642-646.
2. Hood, D.C., Kardon, R.H. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress Retinal Eye Res* (2007), doi:10.1016/j.preteyeres. 2007.08.01.
3. Garway-Heath, D.F., Poinosawmy, D., Fitzke, F.W., Hitchings, R.A. (2000). Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 107:1809-1815.
4. Drasdo, N. (1989). Receptive field densities of ganglion cells of the human retina. *Vision Research*, 29:985-988.
5. Henson, D.B. (2000). *Visual Fields*. Butterworth Heinemann, Oxford.
6. Spahr, J. (1975). Optimization of the presentation pattern in automated static perimetry. *Vision Research*, 15:1275-1281.
7. Bebie, H., Frankhauser, F., Spahr, J. (1976). Static perimetry: strategies. *Acta Ophthalmologica*, 54:325-338.
8. Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., Schuman, J.S., Stinson, W.G., Chang, W., Hee, M.R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C.A., et al. (1991). Optical Coherence Tomography. *Science*, Vol 252:1178-1181.
9. Fitzgibbon, T., Taylor, S.F. (1996). Retinotopy of the human retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *The J. Comp. Neurol.* 375:238-256.
10. Jonas, J.B., Schmidt, A.M., Muller-Bergh, J.A., Schlotzer-Schrehardt, U.M., Naumann, G.O.H. (1992). Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Investigative Ophthalmology and Visual Sciences*, 33:2012-2018.
11. Hood, D.C., Fortune, B., Arthur, S.N., Xing, D., Salant, J., Ritch, R., Liebmann, J.M. (2007c). Blood vessels and axon density contribute to the variation in retinal nerve fiber profiles measured with OCT. Submitted for publication.
12. Parikh, R.S., Parikh, S.R., Sekhar, G.C., Prabakaran, S., Banu, J.G., Thomas, R. (2007). Normal eye related decay of retinal fiber layer thickness. *Ophthalmology* 114:921-926.
13. Schmitt, J.M. (1999). Optical coherent tomography (OCT): a review, *IEEE selected topics in Quantum electronics*, Vol. 5, no. 4:1205-1215
14. Hart, W.M., Becker, B. (1982). The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*, 89: 268-279.
15. Mickelberg, F.S., Drance, S.M. (1984). The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 98:43-445.

# De nuevo en el mercado en las condiciones siguientes: EXCLUIDO DE LA SEGURIDAD SOCIAL

PVP + IVA

TIMABAK 0,25% 7,37 E

TIMABAK 0,50% 7,95 E

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: TIMABAK 0,25% colirio en solución. TIMABAK 0,50% colirio en solución. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada ml de TIMABAK 0,25% contiene: Timolol (D.O.E.) 2,5 mg (como maleato de timolol). Cada ml de TIMABAK 0,50% contiene: Timolol (D.O.E.) 5 mg (como maleato de timolol). Para excipientes, ver 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA: Colirio en solución. Solución incolora y transparente sin conservantes. 4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas. Reducción de la presión intraocular elevada en: hipertensión ocular. Glaucoma de ángulo abierto crónico (incluidos pacientes afáquicos). 4.2. Posología y forma de administración. Se recomienda iniciar el tratamiento con la instilación de una gota de Timabak 0,25% en el/los ojo/s afectado/s, dos veces al día. En el caso de que la respuesta no sea satisfactoria se cambiará a Timabak 0,50% con la instilación de una gota en el/los ojo/s afectado/s, dos veces al día. En general, el empleo de posologías superiores a una gota de la solución al 0,5% 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. Para evitar que el principio activo sea eliminado del ojo, es necesario un intervalo de al menos 5 minutos entre las aplicaciones de diferentes medicamentos. 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 debe 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 una gota diaria en el/los ojo/s afectados. Sustitución de un tratamiento anterior. En el caso de que Timabak sustituya a otro betabloqueante administrado por vía oftálmica, finalizar la administración de este último e iniciar el tratamiento al día siguiente con una gota de la solución oftálmica de Timabak 0,25% en el/los ojos afectados, dos veces al día. Si la respuesta clínica no es adecuada cambiar a una gota de Timabak 0,5% dos veces al día. Si se requiere sustituir un solo agente antiglaucomatoso no betabloqueante por Timabak, el primer día se debe continuar con el tratamiento anterior y, además, instilar una gota de Timabak 0,25% en el ojo dos veces al día. Al día siguiente suprimir el agente antiglaucomatoso utilizado previamente, y continuar sólo con Timabak a la dosis habitual. Si la respuesta clínica no es adecuada cambiar a una gota de Timabak 0,5% dos veces al día. Cuando el paciente está siendo tratado con varios agentes antiglaucomatosos simultáneamente, se deberá individualizar la dosificación, teniendo siempre presente la posibilidad de suspender alguno de ellos manteniendo un control adecuado de la presión intraocular. **Ancianos:** No es necesario el ajuste de dosis. **Niños:** La dosis inicial habitual es una gota de Timabak 0,25% en el ojo u ojos afectados cada 12 horas, además de otra terapia antiglaucomatosa. La dosis puede aumentarse a una gota de la solución al 0,50% en el ojo u ojos afectados cada 12 horas, en caso necesario. No se recomienda el uso de Timabak en niños prematuros o neonatos. Forma de administración. Para la administración colocar la cabeza inclinada hacia atrás, separar el párpado inferior e instilar la gota en el saco conjuntival mientras se dirige la mirada hacia arriba. Cerrar suavemente los ojos y mantenerlos cerrados durante algunos segundos. La absorción sistémica se puede reducir mediante oclusión nasolacrimal, lo que puede dar lugar a un descenso de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la acción local. Para una correcta dosificación, el frasco debe mantenerse en posición vertical durante la aplicación. 4.3. Contraindicaciones: Timolol está contraindicado en pacientes con: hipersensibilidad a timolol, a otros betabloqueantes o a cualquiera de los excipientes del medicamento; asma bronquial; antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva grave; bradicardia sinusal; bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico; distrofia corneal; rinitis alérgica grave e hiperreactividad bronquial. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Al igual que otros medicamentos oftálmicos tópicos, este medicamento puede absorberse de forma sistémica y producir el mismo tipo de reacciones adversas que los betabloqueantes orales. Por tanto, 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. 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 de la terapia con timolol oftálmico en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, ésta debe realizarse de forma gradual. La terapia con betabloqueantes puede enmascarar algunos síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia. Una retirada brusca de la terapia betabloqueante puede precipitar un empeoramiento de los síntomas. Se debe evitar la administración junto a IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa). La insuficiencia cardíaca debe estar adecuadamente controlada antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con historia de enfermedad cardíaca grave deben ser controlados periódicamente, vigilando el pulso y los posibles signos de insuficiencia cardíaca. Se han comunicado reacciones respiratorias y cardíacas, incluida la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma y raramente muerte asociada a insuficiencia cardíaca. En los pacientes en tratamiento con un betabloqueante sistémico a los que se administre un betabloqueante tópico, debe vigilarse la posible aparición de un efecto aditivo sobre la presión intraocular o sobre los efectos sistémicos conocidos de los betabloqueantes. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes tópicos. Los agentes betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes susceptibles de padecer hipoglucemia o pacientes diabéticos que estén en tratamiento con antidiabéticos orales o con insulina. El efecto del bupropión b puede enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda. En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado el objetivo inmediato del tratamiento es la reapertura del ángulo de la cámara anterior para asegurar la secreción del humor acuoso, se requiere la constricción de la pupila con un miótico. Como timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila, cuando se utiliza para reducir la presión intraocular en glaucoma de ángulo cerrado debe emplearse conjuntamente con un miótico. Se ha comunicado la aparición de desprendimiento coroidal con la administración de tratamiento supresor acuoso (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración. Riesgo de reacciones anafilácticas: durante la administración de betabloqueantes, los pacientes con historia clínica de alergia o de reacciones anafilácticas graves frente a diferentes alérgenos pueden ser más sensibles a la exposición repetida a dichos alérgenos. La exposición puede ser accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina utilizadas en el tratamiento de reacciones anafilácticas. Timabak está desaconsejado en pacientes que utilicen lentes de contacto por el riesgo de intolerancia a las mismas por disminución de la secreción lagrimal ligada de una manera general a los betabloqueantes. Como con cualquier tratamiento del glaucoma, se recomienda controlar regularmente la presión intraocular y el estado de la córnea. Deportistas: este medicamento, por contener timolol, puede dar lugar a un resultado analítico positivo en las pruebas de control de dopaje. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: El tratamiento con timolol no suele tener repercusión en el tamaño de la pupila, sin embargo cuando se emplea con adrenalina, en algunos casos puede producir midriasis. El timolol puede potenciar el efecto de los antagonistas del calcio como el verapamilo y en menor medida el diltiazem, los alcaloides de la rauwolfia o los betabloqueantes e inducir hipotensión y/o marcada bradicardia. 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. El 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 parasympatocómicos: 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. En el caso de tratamiento con quinidina y timolol, la potenciación del bloqueo b sistémico es debido posiblemente a que la quinidina inhibe el metabolismo del timolol a través de la enzima P-450, CYP2D6. Insulina y antidiabéticos orales: timolol 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 pacien-

te está en tratamiento con timolol. Cimetidina, hidralazina y alcohol: pueden inducir un aumento del nivel plasmático de timolol. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). 4.6. Embarazo y lactancia: Embarazo: No se ha estudiado timolol en mujeres embarazadas. Pueden producirse reacciones adversas (especialmente hipoglucemia y bradicardia) en fetos y recién nacidos. El empleo de timolol durante el embarazo se restringirá a los casos donde el beneficio justifique los posibles riesgos. Lactancia: El timolol se excreta en la leche humana. Por la posibilidad de reacciones adversas debidas a timolol en madres lactantes se debe decidir si se suspende la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este fármaco para la madre. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: Este medicamento puede producir reacciones adversas tales como mareo, fatiga y visión borrosa (ver sección 4.8) que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. 4.8. Reacciones adversas: Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con la administración ocular de esta u otras formulaciones de maleato de timolol. Oculares: signos y síntomas de irritación ocular que incluyen ardor y picor, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad corneal, edema macular cistoide afáquico y ojo seco. Alteraciones visuales como cambios en la refracción (que pueden estar relacionadas con la supresión de un tratamiento previo con mióticos), diplopía ptosis y tinitus. Cardiovasculares: bradicardia, entorpecimiento de la conducción aurículo-ventricular o intensificación de bloqueo aurículo-ventricular preexistente, hipotensión, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, síncope, edema, edema pulmonar, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral y palpitaciones, fenómeno de Raynaud, claudicación, frialdad de manos y pies. Respiratorias: broncoespasmo (predominantemente en pacientes con antecedentes del mismo), insuficiencia respiratoria, disnea y tos, congestión nasal. Generales: fatiga, cefalea, asntenia, dolor torácico. Piel: reacciones de hipersensibilidad incluyendo rash y urticaria locales o generalizadas, angioedema, alopecia, lesiones psoriasisiformes o exacerbación de la psoriasis. La incidencia de estas reacciones es pequeña, y en la mayoría de los casos los síntomas remiten cuando se retira el tratamiento. Si la reacción no puede explicarse por otras causas, debe considerarse la interrupción del tratamiento, que debe realizarse de forma gradual. Sistema nervioso/psiquiátricas: mareos, depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de memoria, parestias e intensificación de los signos y síntomas de la mastenia gravis. Gastrointestinales: náuseas, diarrea, dispepsia y sequedad de boca. Inmunológicas: lupus eritematoso sistémico. Urogenitales: disminución de la libido, impotencia, síndrome de Peyronie, fibrosis retroperitoneal. Reacciones adversas potenciales: En la experiencia clínica con maleato de timolol sistémico se han comunicado reacciones adversas que pueden considerarse potenciales del maleato de timolol oftálmico. Estas reacciones son: Generales: dolor en las extremidades, disminución de la tolerancia al ejercicio. Cardiovasculares: bloqueo AV de 2º o 3er grado, bloqueo sinauricular, empeoramiento de la insuficiencia arterial, empeoramiento de la angina de pecho, vasodilatación. Gastrointestinales: vómitos. Endocrinas: hiperglucemia, hipoglucemia. Piel: Prurito, sudoración, dermatitis exfoliativa. Musculoesqueléticas: artralgia. Sistema nervioso/psiquiátricas: vértigo, debilidad local, disminución de la concentración, somnolencia, desorientación, nerviosismo, confusión, ansiedad, anorexia, alucinaciones. Hematológicas: púrpura no trombocitopénica. Respiratorias: estertores. Urogenitales: dificultades para la micción. Hallazgos en pruebas de laboratorio clínicas: rara vez se asocian cambios clínicamente importantes en parámetros de laboratorio estándar a la administración de maleato de timolol sistémico. 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. 4.9. Sobredosificación: Los signos y síntomas más comunes por sobredosificación con betabloqueantes son: mareo, cefalea, respiración entrecortada, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda y/o paro cardíaco. Si se produce una sobredosificación, debe realizarse un lavado gástrico. Los estudios han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente. Se instaurará el tratamiento adecuado. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: antiglaucomatoso tópico. Código ATC: S01ED01. El timolol es un fármaco betabloqueante no selectivo (beta 1 y beta 2) que prácticamente carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora del miocardio y actividad anestésica local. El maleato de timolol, administrado en forma de colirio, reduce eficazmente la presión intraocular (PIO) normal o elevada. Según se ha observado en estudios realizados con fluorimetría, el maleato de 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. 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 estudio de las concentraciones plasmáticas del medicamento se determinó la exposición sistémica al timolol tras administrar maleato de timolol solución oftálmica 0,50% 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. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Los datos preclínicos obtenidos en los estudios de seguridad convencionales, 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. Relación de excipientes. Hidrogenofosfato de sodio dodecahidratado. Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado. Agua purificada. 6.2. Incompatibilidades. No se han descrito. 6.3. Período de validez. 24 meses. La validez del producto una vez abierto el envase es de 8 semanas. 6.4. Precauciones especiales de conservación. No conservar a temperatura superior a 25 °C. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente. Timabak se presenta en envases multidosos ABAK®. El envase flexible de Timabak contiene 5 ml de solución y está fabricado de polietileno de baja densidad. El gotero es de polietileno de alta densidad y está provisto de una membrana filtrante de 0,2 micras que actúa de barrera antimicrobiana con un tapón de polietileno de alta densidad. 6.6. Instrucciones de uso y/o manipulación. Como precaución general en todo envase de colirios, la aplicación del colirio deberá realizarse con el máximo de pulcritud evitando cualquier contacto del gotero con los dedos y la superficie del ojo o cualquier otra superficie. Lavarse cuidadosamente las manos antes de proceder a la aplicación. Verificar que el precinto del envase está intacto. Abrir el envase desenroscando el tapón. Instilar una gota en el ojo mirando hacia arriba y tirando del párpado hacia abajo. El tiempo de aparición de la gota es superior al de un envase clásico de colirio. Volver a taponar el frasco después de cada utilización. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Laboratorios Thea S.A. Pg. Sant Joan 91, 08009 Barcelona. 8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Timabak 0,25% 65.150. Timabak 0,50% 65.151. 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: Enero 2003. 10. CONDICIONES DE DESPENSACIÓN: Con receta médica. Para tratamientos de larga duración (TLD). 11. PRESENTACIÓN Y PRECIO: Envase con 5 ml. PVP IVA: Timabak 0,25% 7,37 €, Timabak 0,50% 7,95 €.



Visite nuestra web:  
[www.laboratoriosthea.com](http://www.laboratoriosthea.com)

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN  
Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona  
[www.laboratoriosthea.com](http://www.laboratoriosthea.com)





**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** AZYDROP 15 mg/g, colirio en solución en envase unidosis. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

Cada gramo de solución contiene 15 mg de azitromicina dihidrato equivalentes a 14,3 mg de azitromicina. Un envase unidosis con 250 mg de solución contiene 3,75 mg de azitromicina dihidrato. Para consultar la lista completa de excipientes: ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución en envases unidosis. Líquido oleoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillo. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas:**

Tratamiento tópico antibacteriano de las conjuntivitis causadas por cepas sensibles: Conjuntivitis bacteriana purulenta. Conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. **4.2. Posología y forma de administración. Posología. Adultos, adolescentes (12 a 17 años), niños (2 a 11 años):** Instilar una gota en el fórnix conjuntival dos veces al día, mañana y tarde durante tres días. No es necesario prolongar el tratamiento más de tres días. El cumplimiento del régimen posológico es importante para el éxito del tratamiento. **Niños (1 a 2 años):** No se requiere un ajuste de dosis para la conjuntivitis tracomatosa. No hay suficiente experiencia con Azydrop en niños menores de 2 años de edad para la conjuntivitis bacteriana purulenta (ver sección 5.1). **Niños (menores de 1 año):** No hay suficiente experiencia con Azydrop en niños menores de 1 año de edad en la conjuntivitis tracomatosa ni en la conjuntivitis bacteriana purulenta (ver sección 5.1). **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste de la dosis. **Método de administración:** Uso oftálmico. El paciente debe ser advertido de: lavarse cuidadosamente las manos antes y después de la instilación, evitar tocar el ojo y los párpados con la punta del cuentagotas del envase unidosis; desechar cada envase unidosis después de su utilización y no guardarlo para un uso posterior. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la azitromicina, a cualquier otro macrólido o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Las soluciones de colirio no se deben inyectar o ingerir. Las soluciones de colirio no deben utilizarse para inyecciones peri o intraoculares. En caso de reacción alérgica, el tratamiento debe interrumpirse. Según el consenso internacional sobre las enfermedades que afectan al ojo y al tracto genital y susceptibles de transmitirse al recién nacido, la conjuntivitis no tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis* y la conjuntivitis causada por *Neisseria gonorrhoeae* requieren tratamiento sistémico. Excepto para el tratamiento de la conjuntivitis tracomatosa, Azydrop no se recomienda en niños menores de 2 años debido a la falta de información clínica suficiente para esta edad. Este tratamiento no se debe utilizar como profilaxis de la conjuntivitis bacteriana del recién nacido. Se debe informar al paciente que no es necesario continuar la instilación de gotas después del tratamiento de 3 días, aunque persistan signos residuales de conjuntivitis bacteriana. La mejora de los síntomas se produce generalmente dentro de los 3 días. Si no hay signos de mejora después de 3 días, debe reconsiderarse el diagnóstico. Los pacientes con conjuntivitis bacteriana no deben usar lentes de contacto. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacción con Azydrop. Debido a la ausencia de concentraciones detectables de azitromicina en el plasma durante la administración de Azydrop por instilación ocular (ver sección 5.2), ninguna de las interacciones con otros medicamentos descritas para la azitromicina administrada oralmente se espera con el uso del colirio en solución. En el caso de tratamiento concomitante con otros colirios en solución se debe respetar un intervalo de 15 minutos entre las instilaciones de los dos colirios. Azydrop debe ser el último en instilarse. **4.6. Embarazo y lactancia. Embarazo:** No existen estudios específicos y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal muestran el paso a través de la placenta. No se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción en ratas (ver además sección 5.3). Puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Azydrop debe utilizarse con precaución durante el embarazo. **Lactancia:** Algunos datos indican que la azitromicina se excreta en la leche materna, pero que considerando la baja dosis y la baja disponibilidad sistémica, las cantidades absorbidas por el recién nacido son insignificantes. Consecuentemente, la lactancia es posible durante el tratamiento. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la instilación, la visión puede ser borrosa transitoriamente. En este caso, se debe advertir a los pacientes que eviten conducir y utilizar maquinaria hasta que la visión normal se restablezca. **4.8. Efectos indeseables:** Durante los ensayos clínicos con Azydrop colirio en solución se han descrito los siguientes signos y síntomas relacionados con el tratamiento: Trastornos oculares: *Muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ): Malestar ocular (prurito, quemazón, picazón) después de la instilación. *Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Después de la instilación: visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de cuerpo extraño. *Poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Aumento del lagrimeo después de la instilación. **4.9. Sobredosis:** La cantidad total de azitromicina en un envase unidosis, que contiene la cantidad suficiente para el tratamiento de ambos ojos, es muy pequeña para inducir a efectos adversos después de una administración intravenosa u oral inadvertida. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: antibióticos, código ATC: S01AA26. **Modo de acción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido de segunda generación que pertenece al grupo de los azalidos. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas por unión con la subunidad 50S ribosomal impidiendo la translocación peptídica. **Resistencia cruzada:** Se ha descrito que la resistencia de las diferentes especies bacterianas a los macrólidos ocurre por tres mecanismos diferentes: alteración de la diana, modificación del antibiótico o alteración del transporte del antibiótico (flujo). Varios sistemas de bomba de flujo se han descrito en las bacterias. Un importante sistema de bomba de flujo en los estreptococos se adquiere por los genes *mef* y da lugar a una resistencia exclusiva a los macrólidos (fenotipo M). Los cambios en la diana son controlados por metilazas codificadas tipo *erm* (fenotipo MLS<sub>2</sub>), lo que da lugar a resistencia cruzada a varias clases de antibiótico (ver abajo). Existe una resistencia cruzada completa entre eritromicina, azitromicina, otros macrólidos y lincosamidas y streptogramina B para *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos hemolíticos del grupo A, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus aureus*, incluyendo *S. aureus* resistentes a metilina (MRSA). Los *S. pneumoniae* sensibles a penicilina es más probable que sean sensibles a la azitromicina que las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Los *S. aureus* resistentes a la metilina (MRSA) es menos probable que sean sensibles a la azitromicina que los *S. aureus* sensibles a la metilina (MSSA). Mutantes constitutivos en cepas resistentes inducibles que albergan genes *erm* (A) o *erm* (C) pueden ser seleccionados *in vitro* a bajas frecuencias ~10<sup>-7</sup> ufc en presencia de azitromicina. **Puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias:** La lista de microorganismos presentada más adelante ha sido dirigida a las indicaciones (ver sección 4.1). Nótese que los puntos de corte y el espectro de actividad *in vitro* presentados más adelante son los aplicables al uso sistémico. Estos puntos de corte pueden no ser aplicables a la aplicación ocular tópica del medicamento debido a que las concentraciones que se alcanzan y las condiciones fisicoquímicas locales pueden influir en la actividad global del medicamento en el lugar de aplicación. De acuerdo al CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) los siguientes puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias han sido definidos para azitromicina: Sensible  $\leq 2$  mg/l; intermedio 4 mg/l; resistente  $\geq 8$  mg/l; *Haemophilus spp.*: sensible  $\leq 4$  mg/l; *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*: sensible  $\leq 0.5$  mg/l; intermedio 1 mg/l; resistente  $\geq 2$  mg/l. La prevalencia de resistencia adquirida de las especies seleccionadas puede variar geográficamente y con el tiempo. Es útil disponer de la información de resistencia local,

en particular para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitar un informe de experto cuando la utilidad del medicamento en algunos tipos de infecciones pueda ser puesta en duda por causa del nivel de prevalencia local.

**Tabla: Espectro antibacteriano de la azitromicina de las especies bacterianas relevantes para las indicaciones. ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES: Aerobios Gram-negativos: Haemophilus influenzae<sup>§</sup>, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Moraxella sp. Anaerobios: Propionibacterium spp. Otros microorganismos: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis\*, Mycoplasma pneumoniae.**

**ESPECIES PARA LAS QUE UNA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA: Aerobios Gram-positivos: Staphylococcus (Sensibles a metilina\*), Resistentes a metilina\*, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococci viridans grupo, Enterococcus sp. excepto E. faecium<sup>§</sup>. Aerobios Gram-negativos: Neisseria gonorrhoeae<sup>†</sup>.**

**ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES: Aerobios Gram positivos: Corynebacterium spp., Enterococcus faecium. Aerobios Gram-negativos: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter.**

\* La eficacia clínica se ha demostrado con organismos sensibles para las indicaciones aprobadas

§ Sensibilidad natural intermedia

† Más del 50% del valor de resistencia adquirida

‡ Las conjuntivitis causadas por Neisseria gonorrhoeae requiere tratamiento sistémico (ver sección 4.4)

**Información de ensayos clínicos:** Conjuntivitis tracomatosa causada por *Chlamydia trachomatis*. Azydrop fue evaluado durante dos meses en un estudio doble ciego randomizado comparando Azydrop con una dosis oral de azitromicina para el tratamiento del tracoma en 670 niños (1-10 años). El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 60, nivel TFO (según la escala simplificada de la OMS). Al Día 60, el nivel de curación clínica de Azydrop instilado dos veces al día durante 3 días (96.3%) no era inferior a la azitromicina oral (96.6%). Conjuntivitis bacteriana purulenta. Azydrop fue evaluado en un estudio enmascarado randomizado, comparando Azydrop instilado dos veces durante 3

días, con tobramicina 0.3% colirio instilado cada 2 horas durante 2 días y después cuatro veces al día durante 5 días, para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta en 1.043 pacientes (población ITT) incluyendo 109 niños hasta 11 años, de los cuales 5 eran recién nacidos (0 a 27 días) y 38 niños y bebés (28 días a 23 meses). En la población. Por Protocolo (n= 471) no había recién nacidos y solamente 16 niños y bebés. El estudio clínico fue realizado en distintas áreas de Europa, Norte de África e India. El criterio principal de eficacia fue la curación clínica al Día 9 en la población PP, definido por un resultado de 0 para la hiperemia conjuntival bulbar y la secreción purulenta. Al Día 9, el nivel de curación clínica de Azydrop (87.8%) no fue inferior al de la tobramicina (89.4%). El nivel de resolución microbiológica de Azydrop fue comparable al de la tobramicina. **5.1. Propiedades farmacocinéticas:** No se detectó azitromicina en la sangre de pacientes con conjuntivitis bacteriana después de la instilación de Azydrop a la dosis recomendada (límite de detección: 0.0002 µg/mL de plasma). **5.2. Datos de seguridad preclínicos:** En animales la azitromicina causó fosfolipidosis reversible. Este efecto se observó después de exposiciones orales que suponen cerca de 300 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular, indicando poca relevancia en el uso clínico. Las investigaciones electrofisiológicas han demostrado que la azitromicina prolonga el intervalo QT. **Potencial carcinogénico:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. **Potencial mutagénico:** No hay evidencia de potenciales mutaciones genéticas y cromosómicas en los modelos de test *in vivo* e *in vitro*. **Toxicidad reproductiva:** No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de embriotoxicidad en ratas después de la administración oral de azitromicina. En ratas, la azitromicina

a dosis de 100 a 200 mg/kg de peso/día produjo ligeros retrasos en la osificación fetal y un aumento de peso en la madre. En estudios peri y postnatales en ratas se observaron ligeros retrasos a continuación de tratamientos con 50 mg/kg/día y superiores de azitromicina. Estos efectos se vieron después de la administración oral a unas dosis que fueron cerca de 1.000 veces por encima de la máxima exposición humana después de la administración ocular. Por el alto margen de seguridad, estos hallazgos no suponen un riesgo relevante para la reproducción humana. **Toxicidad ocular:** La administración ocular de Azydrop colirio en animales dos o tres veces al día durante 28 días no mostraron ningún efecto tóxico local ni sistémico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes:** Triglicéridos de cadena media. **6.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3. Periodo de validez:** Validez del producto en su embalaje comercial: 18 meses. Después de la apertura del envase unidosis, la solución del colirio debe usarse inmediatamente. Desechar el envase unidosis inmediatamente después del primer uso. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener los envases unidosis en el sobre para protegerlos de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente:** Envases unidosis en polietileno de baja densidad, cada uno contiene 0,25 g dentro de un sobre. Tamaño de la caja: caja con seis envases unidosis. **6.6. Instrucciones de uso/manipulación:** No hay requerimientos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires Théa, 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand Cedex 2, Francia. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69.522. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Enero 2008. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 6 unidosis PVP + IVA 7,49 €. Coste diario de tratamiento (IVA incluido) 2,5 €.



**AZYDROP**

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
----	----	----	----	----	----	----

Visite nuestra web:

[www.laboratoriosthea.com](http://www.laboratoriosthea.com)





# AZYDRO<sup>®</sup>

Azitromicina dihidrato 15 mg/g

6 monodosis

Nueva era de antibiótico tópico oftálmico de  
**3 días de tratamiento**



**1ª línea en el tratamiento de la  
CONJUNTIVITIS BACTERIANA  
en ADULTOS Y NIÑOS**



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** TIMOGEL 1mg/g gel oftálmico en unidosis. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 g de gel contiene 1 mg de timolol como timolol maleato. Para la lista de excipientes: ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Gel oftálmico en envase unidosis. Gel opalescente, incoloro o ligeramente amarillo.

**4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Reducción de la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular. Glaucoma de ángulo abierto crónico. **4.2. Posología y forma de administración:** Uso oftálmico. **Adultos:** La dosis recomendada es de 1 gota de Timogel 1mg/g al día en el ojo (u ojos) afectados, preferentemente por la mañana. **Anzianos:** Hay una gran experiencia en el uso de timolol colirio en pacientes ancianos. Las recomendaciones de posología indicadas en el punto anterior reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia. **Niños y adolescentes:** No hay experiencia en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de este gel oftálmico en estos pacientes. Si el oftalmólogo lo considera necesario, Timogel 1mg/g puede combinarse con uno o más tratamientos antiglaucoma (local y/o administración por vía sistémica). Sin embargo, no está recomendada la combinación de dos colirios betabloqueantes (ver sección 4.4). Los otros colirios deben ser administrados al menos 15 minutos antes de Timogel 1mg/g. El gel oftálmico debe ser el último en ser administrado. No obstante, la respuesta al tratamiento con Timogel 1mg/g puede tardar varias semanas en estabilizar la presión intraocular, por lo tanto, la monitorización del tratamiento debe incluir la evaluación de la presión intraocular después de un período de tratamiento de aproximadamente cuatro semanas. **Forma de administración:** El gel de timolol debe instilarse en el saco conjuntival. Un envase unidosis contiene suficiente gel para tratar ambos ojos. Para un solo uso. Los pacientes deben ser instruidos: • Para evitar el contacto entre la punta del gotero y el ojo y los párpados. • Para usar el gel oftálmico inmediatamente después de abrir el envase unidosis y desechar la unidosis después de su utilización. La absorción sistémica puede reducirse cuando se efectúa la oclusión nasolacrimal, o se cierran los párpados durante 3 minutos. Esto puede dar lugar a una disminución de las reacciones adversas sistémicas y a un incremento en la actividad local. **Sustitución de un tratamiento anterior:** Cuando Timogel 1mg/g se utiliza para sustituir a otro colirio antiglaucoma, este colirio debe ser discontinuado después de un día completo de tratamiento y el tratamiento con Timogel 1mg/g debe iniciarse el día siguiente a la dosis de una gota al día en el ojo (u ojos) afectados, por la mañana. Si Timogel 1mg/g está sustituyendo a una combinación de tratamientos antiglaucoma, solamente un medicamento debe ser retirado a la vez. Si el medicamento antiglaucoma que está siendo sustituido no es un colirio betabloqueante, continuar con el tratamiento y añadir una gota de Timogel 1mg/g en el ojo (u ojos) afectados una vez al día. Al día siguiente suspender completamente el uso del medicamento anterior. Cuando Timogel 1mg/g se utiliza para sustituir colirios mióticos, es posible que se haga necesario valorar la refracción cuando el efecto de los mióticos haya desaparecido. La prescripción médica debe combinarse con la monitorización de la presión intraocular, particularmente cuando se inicie el tratamiento. **4.3. Contraindicaciones:** Las contraindicaciones de los betabloqueantes administrados por vía general deben tenerse en cuenta, aunque los efectos de los betabloqueantes sistémicos son sólo raramente observados después de la instalación ocular. • Hipersensibilidad al timolol maleato, a otros betabloqueantes o a cualquier componente del medicamento. • Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de asma, hiperreactividad bronquial y rinitis alérgica grave. • Insuficiencia cardíaca controlada insatisfactoriamente por el tratamiento. • Shock cardiogénico. • Bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado en ausencia de un marcapasos. • Angina Prinzmetal. • Enfermedad del seno (incluido bloqueo senoauricular). • Bradicardia (menos de 45 a 50 latidos por minuto). • Enfermedad de Raynaud y alteraciones de la circulación periférica. • Feocromocitoma no tratado. • Hipotensión. • Distrofias corneales. • Asociación con floctafenina (ver sección 4.5). • Asociación con sulfoprida (ver sección 4.5). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Oculares:** Como en cualquier tratamiento antiglaucoma, se recomienda un examen regular de la presión intraocular y de la córnea. El uso de dos colirios betabloqueantes no está recomendado (ver sección 4.2). Si se administra Timogel 1mg/g para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, se debe utilizar un miótico en combinación. En estos pacientes el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Lo que requiere el uso de un agente miótico para obtener la constricción de la pupila, ya que el timolol tiene poco o ningún efecto en la pupila. Desprendimiento coroidal, acompañado de hipotonía ocular, ha sido descrito después de la cirugía para el tratamiento del glaucoma con la administración de medicamentos antiglaucoma que reducen la secreción del humor acuoso (timolol, acetazolamida). **Pacientes portadores de lentes de contacto:** Existe un riesgo de intolerancia a las lentes de contacto debido a la reducción de la secreción lacrimal inducida por el betabloqueante. Timolol gel oftálmico no ha sido estudiado en pacientes portadores de lentes de contacto, y por lo tanto debe evitarse llevar lentes de contacto durante el uso de Timogel 1mg/g. **Anestesia general:** En pacientes que se van a someter a una intervención quirúrgica, la retirada gradual de los agentes oculares bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos debe ser estudiada. **Generales:** Las advertencias y precauciones de los betabloqueantes administrados por vía general deben tenerse en cuenta, aunque los efectos de los betabloqueantes sistémicos son sólo raramente observados después de la instalación ocular. Este medicamento no debe utilizarse generalmente en combinación con ciertos antagonistas del calcio (bepridol, verapamilo, diltiazem) (ver sección 4.5). El tratamiento concomitante con betabloqueantes sistémicos debe realizarse con precaución. **Deportistas:** Los deportistas deben ser advertidos que este medicamento contiene una sustancia activa que puede inducir a un resultado analítico positivo en los controles antidopaje. **Discontinuación de la terapia:** La terapia betabloqueante por vía general nunca debe retirarse bruscamente, en particular en pacientes que sufren de angina de pecho: la discontinuación súbita puede causar un aumento de la arritmia grave, infarto de miocardio o muerte súbita. La dosis debe reducirse gradualmente, por ejemplo, durante un período de una o dos semanas. **Enfermedades cardiovasculares:** La dosis debe reducirse si la frecuencia desciende por debajo de 50-55 latidos por minuto en reposo y si el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia. Debido al efecto dromotrópico negativo de los betabloqueantes, estos agentes deben administrarse con precaución en pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular de primer grado, si el paciente presenta síntomas de enfermedad del seno o presión sanguínea baja. La insuficiencia cardíaca debe ser descartada antes del inicio del tratamiento. Pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben ser monitorizados para signos iniciales de posible insuficiencia cardíaca. Los betabloqueantes pueden aumentar el riesgo de la hipertensión de rebote. **Enfermedad metabólica:** Debe utilizarse con precaución en pacientes con acidosis metabólica. **Feocromocitoma tratado:** Estos pacientes no deben recibir agentes betabloqueantes sin una terapia concomitante de bloqueantes alfaadrenoreceptores. **Pacientes ancianos, función renal y/o hepática deteriorada:** Cuando estos agentes son administrados oralmente en estos sujetos de riesgo, a menudo es necesario un ajuste en la dosis. **Pacientes diabéticos:** Los pacientes deben ser advertidos para aumentar el autocontrol del estado de su glucosa durante la primera fase del tratamiento. Los signos de una hipoglucemia inapiente pueden ser enmascarados, particularmente la taquicardia, las palpitaciones y la sudoración. **Psoriasis:** Los betabloqueantes han sido descritos como agravantes de la psoriasis y su uso en estas condiciones merece, por lo tanto, una consideración cuidadosa. **Reacciones alérgicas:** En pacientes con riesgo de reacciones anafilácticas graves de cualquier origen, particularmente con productos de contraste que contengan yodo, anestesia o floctafenina (ver sección 4.5) o durante la desensibilización, los betabloqueantes pueden agravar la reacción y hacerla resistente al tratamiento con adrenalina a las dosis habituales. **Anestesia general:** Los betabloqueantes reducen la actividad simpática refleja. La continuación del tratamiento con betabloqueantes sistémicos reduce el riesgo de arritmia, isquemia de miocardio y crisis hipertensivas peroperatorias. El anestesiista debe ser informado que el paciente está recibiendo terapia betabloqueante. Si se estima necesario discontinuar el tratamiento, se considera suficiente un período de 48 h de retirada, para permitir la reparación de la sensibilidad a las catecolaminas. En ciertos casos, el tratamiento betabloqueante sistémico puede no ser interrumpido. • En pacientes con insuficiencia coronaria es preferible continuar el tratamiento hasta la cirugía, dados los riesgos asociados con la discontinuación súbita de los betabloqueantes. • En una urgencia, o si la discontinuación es imposible, el paciente debe ser protegido de la predominancia vagal con suficiente premedicación con atropina, que debe repetirse cuando se requiera. La anestesia debe ser con agentes que causen la depresión miocárdica menor posible, y las pérdidas de sangre deben ser compensadas. **Tirotoxicosis:** Los betabloqueantes tienen la probabilidad de enmascarar ciertos signos de la tirotoxicosis, particularmente los cardiovasculares. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. 1) Otros colirios:** El control oftalmológico es necesario en el caso de tratamiento concomitante con colirios que contengan adrenalina (riesgo de midriasis). **2) Otros medicamentos:** Aunque la cantidad de betabloqueantes que pasan a la circulación sistémica es baja después de la instalación ocular, existe todavía el riesgo de interacciones con el medicamento. Es por lo tanto necesario tener en cuenta las interacciones observadas con los betabloqueantes administrados por vía general. **Asociaciones que están contraindicadas:** • **Floctafenina:** En el caso de shock o hipotensión causados por floctafenina, los betabloqueantes atenúan los mecanismos cardiovasculares de compensación. • **Sulfoprida:** Aumenta el riesgo de arritmia ventricular, particularmente torsades de pointes. **Asociaciones que no están recomendadas:** • **Bepridol:** Alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva, paro sinusal), trastornos de la conducción senoauricular y auriculoventricular e incremento del riesgo de trastornos del ritmo ventricular (torsades de pointes), así como también fallo cardíaco. Esta combinación solamente debe utilizarse bajo un estricto control clínico y monitorización electrocardiográfica, en particular en personas ancianas o en las que se inicie el tratamiento. • **Diltiazem:** Alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva, paro sinusal), trastornos de la conducción senoauricular y auriculoventricular y fallo cardíaco. Esta combinación solamente debe utilizarse bajo un estricto control clínico y monitorización electrocardiográfica, en particular en personas ancianas o en las que inicien el tratamiento. • **Verapamilo:** Alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva, paro sinusal), trastornos de la conducción senoauricular y auriculoventricular y fallo cardíaco (sinergia de efectos). Esta combinación solamente debe utilizarse bajo un estricto control clínico y monitorización electrocardiográfica, en particular en personas ancianas o en las que inicien el tratamiento. **Asociaciones que requieren precauciones de uso:** • **Amiodarona:** Alteraciones de la contractibilidad, del automatismo y la conducción (supresión de los mecanismos de compensación simpáticos): Se recomienda monitorización clínica y electrocardiográfica. • **Agentes anestésicos halogenados volátiles:**

# TIMOGEL 1 mg/g 30 monodosis

Timolol 0,1% • Gel oftálmico *sin conservantes*

Reducción por los betabloqueantes de los mecanismos cardiovasculares de compensación. La inhibición beta-adrenérgica puede ser neutralizada con beta-miméticos durante la cirugía. Como regla general no se discontinúa la terapia betabloqueante y, en cualquier caso, evitar la discontinuación súbita. El anestesiista debe ser advertido de este tratamiento. • Potenciación de los efectos betabloqueantes sistémicos del gel y un aumento de los niveles plasmáticos del betabloqueante han sido descritos cuando los geles betabloqueantes se combinan con **quinidina**, probablemente debido a la inhibición por la quinidina del mecanismo betabloqueante (descrito para el timolol). • **Baclofeno:** Aumento del riesgo de hipotensión, en especial la ortostática. Control de la presión arterial y, si es necesario, ajuste de la dosis del antihipertensivo. • **Antihipertensivos centrales:** Aumento significativo de la presión arterial si se discontinúa de repente el tratamiento con antihipertensivos centrales. Evitar la retirada súbita del tratamiento con antihipertensivos centrales. Monitorización clínica. • **Insulina y agentes hipoglucémicos orales:** Todos los betabloqueantes pueden enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia como las palpitaciones y la taquicardia. Prevenir al paciente y, en especial, al inicio del tratamiento, debe aumentarse el autocontrol de la glucemia por el paciente. • **Lidocaína:** Con la lidocaína administrada intravenosa: aumento de las concentraciones plasmáticas de la lidocaína con posibilidad de efectos secundarios adversos neurológicos y cardíacos (reducción del aclaramiento hepático de la lidocaína). Monitorización clínica y electrocardiográfica y posible prueba de las concentraciones plasmáticas de lidocaína durante la terapia combinada y después de la retirada del betabloqueante. Adaptación si es necesario del régimen de dosificación de la lidocaína. • **Medicamentos que pueden causar torsades de pointes (excepto sulfoprida):** Aumento del riesgo de arritmia ventricular, particularmente torsades de pointes. Se recomienda monitorización clínica y electrocardiográfica. • **Propafenona:** Alteraciones de la contractibilidad, automatismo y conducción (supresión de los mecanismos de compensación simpáticos). Se recomienda monitorización clínica y electrocardiográfica. **Asociaciones que deben tenerse en cuenta:** • **Alfabloqueantes destinados a uso urológico:** Alfabloqueantes antihipertensivos. Intensificación del efecto hipotensivo. Aumento del riesgo de hipotensión ortostática. • **Amfostina:** Aumento del riesgo de hipotensión, en especial la ortostática. • **Antidepresivos imipramínicos; Neurolépticos:** Aumento del riesgo de hipotensión, en especial la ortostática. • **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Reducción del efecto antihipertensivo (inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas por los AINES y de la retención de agua y sal por el pirazil AINE). • **Otros medicamentos antiarrítmicos:** Riesgo de bradicardia excesiva (efectos aditivos). • **Dihidropiridinas:** Hipotensión, fallo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca latente o no controlada (efectos inotrópicos negativos adicionales). Además, los betabloqueantes pueden minimizar la reacción simpática refleja que entra en juego en el caso de excesiva reperusión hemodinámica. • **Dipiramidol:** Con dipiramidol IV: intensificación del efecto antihipertensivo. • **Pilocarpina:** Riesgo de excesiva bradicardia (efectos bradicárdicos aditivos). **4.6. Embarazo y lactancia:** El paso sistémico de los betabloqueantes con administración ocular es menor que con administración oral, pero, sin embargo, existe. **Embarazo:** Los datos experimentales no mostraron efectos teratogénicos. Clínicamente, hasta la fecha no se han descrito efectos teratogénicos y los resultados de los estudios prospectivos controlados realizados con algunos betabloqueantes no han mostrado ninguna malformación en el recién nacido. Los betabloqueantes reducen el flujo placentario y consecuentemente pueden ocurrir muerte fetal o parto prematuro. En recién nacidos de madres tratadas, la actividad de los betabloqueantes persiste durante varios días después del nacimiento y puede causar bradicardia, distrés respiratorio e hipoglucemia, pero, en general, esto no tiene consecuencias clínicas. Sin embargo, como resultado de la supresión de los mecanismos de compensación simpáticos, puede presentarse insuficiencia cardíaca que requiera cuidados intensivos con cuidado en evitar la administración de fluidos intravenosos (riesgo de edema pulmonar agudo). Por lo tanto, si es necesario, este medicamento puede ser utilizado durante el embarazo. Si el tratamiento continúa hasta el parto, se recomienda la monitorización estricta del recién nacido (frecuencia cardíaca y glucemia entre los 3 y 5 primeros días). **Lactancia:** El timolol se excreta en la leche humana. La aparición de hipoglucemia y bradicardia han sido descritas en el niño lactante en betabloqueantes pobremente ligados a las proteínas. Por lo tanto, como medida de seguridad es preferible evitar la lactancia, si este tratamiento es necesario. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** Timogel 1mg/g tiene poca influencia sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria. No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria. Mientras se conducen vehículos o se opera con maquinaria se debe tener en cuenta que pueden producirse ocasionalmente alteraciones visuales que pueden incluir cambios en la refracción, diplopía, ptosis, episodios frecuentes de visión borrosa leve transitoria así como episodios ocasionales de mareos y fatiga. **4.8. Reacciones adversas:** Al igual que otros medicamentos oftálmicos tópicos, el timolol gel puede absorberse sistémicamente. Pueden ocurrir reacciones adversas observadas con los betabloqueantes orales. **Trastornos del sistema inmunológico:** Lupus eritematoso sistémico. Signos y síntomas de reacciones alérgicas que incluyen anafilaxis, angioedema, urticaria, rash eritematoso. **Trastornos del metabolismo y nutrición:** Hipoglucemia. Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos: Dolor de cabeza, vértigo, intensificación de los signos y síntomas de la migraña grave. Depresión, insomnio, pesadillas, disminución de la libido, impotencia. **Trastornos oculares:** Signos y síntomas de irritación ocular, que incluyen sensación leve de quemazón o escozor al inicio del tratamiento, hiperemia conjuntival, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, disminución de la sensibilidad corneal y ojos secos. Trastornos visuales, que incluyen visión borrosa, cambios en la refracción (en algunos casos debido a la supresión de la terapia miótica), ptosis, diplopía y desprendimiento coroidal (después de cirugía de filtración). **Trastornos cardíacos y vasculares:** Síncope, palpitaciones, arritmia, bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, enlentecimiento de la conducción auriculoventricular o intensificación de un bloqueo auriculoventricular ya existente, claudicación, fenómeno de Raynaud, extremidades frías. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Disnea, tos, broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva pre-existente). **Trastornos gastrointestinales:** Dispepsia, boca seca, náuseas, vómitos, diarrea, gastralgia. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Alopecia. Diversos síntomas de la piel, que incluyen urticaria, reacciones de hipersensibilidad, angioedema (edema angioneurítico), rash eritematoso de la piel, rash psoriasisiforme o exacerbación de la psoriasis (ver sección 4.4). **Trastornos generales y en las condiciones del lugar de administración:** Fatiga, astenia, dolor en el pecho. **Exploraciones complementarias:** Se han observado algunos casos de anticuerpos antinucleares, sólo excepcionalmente acompañados de síntomas clínicos como los del síndrome del lupus, que remiten al discontinuar el tratamiento. **4.9. Sobredosis:** Aunque la absorción sistémica de los betabloqueantes después de la instalación ocular es baja, debe tenerse en cuenta el riesgo de sobredosis. Los síntomas y las actuaciones frente a la sobredosis son similares a los de los betabloqueantes administrados por vía sistémica. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: PREPARACIONES ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS. Agentes betabloqueantes. Código ATC: S01ED01. **Generales:** El timolol puede ser caracterizado por tres propiedades farmacológicas: • Bloqueante no cardioselectivo. • Potencial agonista parcial (moderada actividad simpaticomimética intrínseca (ASI)). • Efecto estabilizador de la membrana no significativo (como los anestésicos locales o la quinidina). **Oculares:** • El gel de timolol maleato reduce la presión intraocular, tanto si está o no asociada al glaucoma. • El efecto se observa a los 20 minutos después de la instalación, alcanza el máximo entre 1 ó 2 horas y todavía está presente al cabo de 24 horas. • No tiene efecto sobre el diámetro de la pupila o la agudeza visual. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Los datos farmacocinéticos resultantes de un estudio comparativo en pacientes indican una exposición sistémica despreciable, no mayor que la observada con el gel de timolol 0,1% que contiene conservante, utilizado como comparación en este estudio. Las concentraciones plasmáticas se mantienen fuera del umbral de cuantificación (QL= 0,8 ng/ml) en ambos geles oftálmicos. Un nivel similar de tolerancia sistémica puede, por lo tanto, anticiparse para los dos geles. **5.3. Datos de seguridad preclínicos:** Ninguno de los estudios de mutagénesis realizados con timolol in vivo o in vitro ha mostrado evidencia alguna de potencial mutagénico. El potencial cancerígeno en el timolol ha sido observado en animales, a niveles de exposición mucho más elevados de los empleados en la práctica clínica durante el tratamiento con Timogel 1mg/g. Los estudios de reprotoxicidad no han revelado ningún efecto teratogénico en ratones, ratas y conejos. En ratas se ha observado un retraso en la osificación a niveles de exposición mucho más elevados a los empleados en la práctica clínica durante el tratamiento con Timogel 1mg/g. En ratas se observaron efectos sobre la fertilidad. En conejos la instalación repetida de Timogel 1mg/g durante 28 días no causó ninguna intolerancia local o sistémica, ni efecto anestésico local. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Sorbitol, Alcohol polivinílico, Carbómero 974P, Acetato de sodio trihidratado, Monohidrato de linsina, Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3. Período de validez:** 30 meses. Después de la apertura del envase unidosis: usar inmediatamente y desechar el envase unidosis después del uso. Después de la apertura del sobre: usar los envases unidosis antes de 1 mes. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Mantener los envases unidosis en el sobre y la caja exterior para protegerlos de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** 10 envases unidosis (PEBD) que contienen 0,4 g que están envasados en un sobre (papel/aluminio), caja con 3 sobres. Caja con 30 envases unidosis (3x10). **6.6. Precauciones especiales de eliminación:** No hay requerimientos especiales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires Théa – 12, rue Louis Blériot, 63017 Clermont-Ferrand, Cedex 2, Francia. **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 68.260. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Diciembre 2006. **10. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica para tratamientos de larga duración (TLD). Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis, – PVP (IVA) 8,48 €.



# VISAN

Nutrición en paralelo al tratamiento hipotensor ocular  
con 1-2 cápsulas / día

Neuropatía  
Óptica

Lesión  
Vascular



Frente  
al estrés oxidativo  
del glaucoma

Aumento de la PIO

**Ingredientes:** Aceite de girasol, arándano deshidratado (flavonoides 25%), aceite de pescado muy rico en ácido docosahexaenoico (DHA 70%), licopeno (6%), lecitina de soja (52%), emulgente (monoestearato de glicerilo), gelatina\*, glicerol\*, vitaminas (palmitato de retinilo, ácido ascórbico, acetato de DL-alfa tocoferilo, mononitrato de tiamina, riboflavina, nicotinamida, clorhidrato de piridoxina, ácido teroilmonoglutámico, cianocobalamina), sales minerales (gluconato de zinc, sulfato de manganeso, selenito sódico, sulfato cúprico), extracto natural rico en luteína (20%) y zeaxantina (2%), extracto de hoja de olivo (oleuropeósido 5%), glutatión reducido y colorantes\* (E141, E171 y E172). \*Ingredientes de la cubierta de la cápsula. **Efecto nutricional y fisiológico:** VISAN® ha sido ideado para complementar el aporte dietético de todos los nutrientes incluidos en su composición. Para asegurar el aporte mínimo diario de aquellos cuyos niveles puedan hallarse reducidos, por efecto de la edad o de las dietas poco equilibradas, y que son necesarios para un correcto funcionamiento visual. La inclusión de los extractos vegetales busca favorecerlo. El aporte suficiente de estos nutrientes y sustancias a través de la dieta, complementándola cuando sea necesario, favorece el correcto funcionamiento de la retina y la salud ocular. No superar la dosis diaria expresamente recomendada. Los complementos alimenticios no deben utilizarse como sustitutivo de una dieta equilibrada. **Modo de empleo:** Se recomienda tomar 1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la noche acompañada de un vaso de agua, durante las comidas. **Conservación:** Mantener en lugar seco y fresco. A consumir preferentemente antes del fin del mes indicado en el envase. **Presentación:** Envase conteniendo 27 g (36 cápsulas). **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**



Visite nuestra web:

[www.laboratoriossthea.com](http://www.laboratoriossthea.com)

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN  
Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona  
[www.laboratoriossthea.com](http://www.laboratoriossthea.com)



# TIMOGEL 1 mg/g 30 monodosis

Timolol 0,1% • Gel oftálmico *sin conservantes*

Visite nuestra web:

[www.laboratoriosthea.com](http://www.laboratoriosthea.com)

LABORATORIOS  
**Thea**  
INNOVACIÓN  
Pg. Sant Joan 91 - 08009 Barcelona

## NUEVA PRESENTACIÓN • LAS RAÍCES DE SU ÉXITO



INCLUIDO EN ASSS  
TLD

1 gota  
al día

30 monodosis

Sin conservantes

42.300 pacientes tratados  
con Timogel al mes en España

