FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KRYTANTEK OFTENO PF SOLUCIÓN OFTÁLMICA®

DORZOLAMIDA 2% - TIMOLOL 0.5%
TARTRATO DE BRIMONIDINA 0.2%
SOLUCIÓN OFTÁLIMICA ESTERIL

FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oftálmica estéril. Cada mL (21 gotas) contiene:

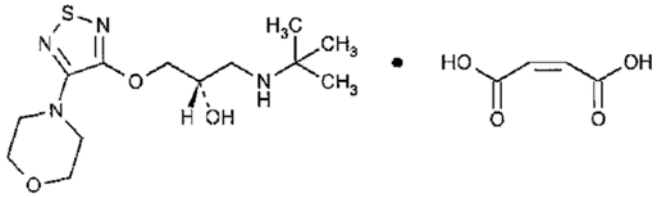
Clorhidrato de dorzolamida…….…… 22.250 mg
equivalente a……20.00 mg (2%)
de dorzolamida
Maleato de timolol……6.8 mg
equivalente a……..……...5 mg (0.5%)
de timolol
Tartrato de brimonidina……2.0 mg (0.2%)
Vehículo cbp……. 1 mL

Excipientes: **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Cada gota contiene 0.92 mg de Dorzolamida, 0.23 mg de Timolol y 0.092 mg de Tartrato de Brimonidina.

ESTRUCTURA, NOMBRE QUÍMICO DEL PRINCIPIO ACTIVO

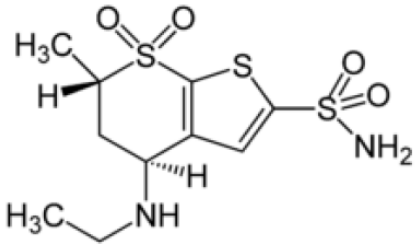
TIMOLOL



Físicamente es un polvo blanco o casi blanco, de cristalino o cristalino incoloro e inodoro. Soluble en agua, en alcohol, en metil alcohol, en cloroformo, y en propilenglicol. Insoluble en ciclohexanos y ether. Una solución al 2% en agua tiene un pH de 3.8 a 4.3.[1]

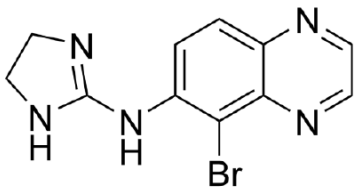
La fórmula molecular del maleato de timolol es $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$ y su peso molecular es de 432.50 g/mol.
Nombre químico: (S)-1-tert-Butilamino-3-(4-morfolin-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)propan-2-o maleato.[1]

DORZOLAMIDA



Físicamente es un polvo blanco o casi blanco, cristalino. Soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol anhídrido; ligeramente soluble en metil alcohol. Presenta polimorfismo. Almacenar de 15° a 30°.[1]
Nombre químico: (4s,6s)-4-(etilamino)-5,6-dihidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida.[1]

TARTRATO DE BRIMONIDINA



El tartrato de brimonidina (C11H10BrN5·C4H6O6) es un polvo cristalino casi blanco o ligeramente amarillo, soluble en agua e insoluble en metanol y acetona, cuyo pH varía entre 3.0 y 4.5.[1]
Nombre químico: 5-Bromo-6-(2-imidazol-2-ilamino)quinoxalina d-tartrato.[1]

INDICACION TERAPEUTICA

KRYTANTEK OFTENO PF libre de conservantes está indicado para el control de la presión intraocular en glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular, en adultos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

TIMOLOL

FARMACODINAMIA

El timolol es un β- Bloqueador no selectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca (ISA). El antagonismo de los receptores β en el cuerpo ciliar es el mecanismo principal de la eficacia hipotensora ocular del timolol.[2]

FARMACOCINETICA

Timolol es absorbido casi por completo por el tracto gastrointestinal, aunque está sujeto al metabolismo del primer paso. El pico en la concentración plasmática de timolol ocurre a las 2 horas después de la administración. Después de la instilación ocular se han observado bajas concentraciones en plasma. Timolol tiene una solubilidad lipídica de leve a moderada. Timolol atraviesa la placenta y es distribuida en leche materna. Se ha reportado que tiene una vida media plasmática de 4 horas. Timolol es extensamente metabolizado en hígado por el citocromo P450, sus metabolitos son excretados por la orina. Timolol no es removido por la hemodiálisis.[1]

DORZOLAMIDA

FARMACODINAMIA

Inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares lo que disminuye la producción de humor acuoso, al disminuir la producción del bicarbonato por el epitelio ciliar.[2]

FARMACOCINETICA

La adición de un grupo lateral amino alquilo permite a este compuesto alternar entre un ácido y una base lo que mejora su solubilidad en lípidos y agua aumentado su penetración tanto en cornea como en esclerótica.

La concentración plasmática de fármaco libre es de aproximadamente 1 / 200 de la cantidad requerida para tener efectos farmacológicos sistémicos. Sin embargo, la concentración en los procesos ciliares (de 2 a 10 mmol / l) es equivalente a la producida por CAI (inhibidor de la anhidrasa carbónica) sistémica.[2]

TARTRATO DE BRIMONIDINA

FARMACODINAMIA

El tartrato de brimonidina es un potente agonista selectivo α-2, presenta dos mecanismos, incluyendo disminución de la producción del humor acuoso e incrementando el flujo de salida por la vía uveoescleral. El efecto inicial de tartrato de brimonidina sobre la PIO esta atribuido a la disminución del flujo de acuso.

Existe evidencia en modelos animales que el tartrato de brimonidina podría tener propiedades neuroprotectoras para las células ganglionares de la retina como para el nervio óptico.[2]

FARMACOCINETICA

El tartrato de brimonidina penetra al humor acuoso y produce reducción dosis dependiente de la PIO en ojos normales y ojos con glaucomatosos.[2]
Después de la instilación de una solución al 0.2%, la concentración máxima se alcanza entre 0.5 a 2.5 h.[3]

En humanos su metabolismo sistémico es principalmente por hígado, con una excreción urinaria tanto del metabolito como de la droga en sí.[3]

CONTRAINDICACIONES.

KRYTANTEK OFTENO PF Libre de conservantes está contraindicado en caso de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.[3]
KRYTANTEK OFTENO PF Libre de conservantes se encuentra contraindicado en embarazo y lactancia.

TIMOLOL

Se encuentra contraindicado en pacientes con diagnóstico y/o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a severa, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, falla cardiaca manifiesta, shock cardiogénico.[3]

DORZOLAMIDA

Contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida a los inhibidores de la anhidrasa carbónica.[3]

TARTRATO DE BRIMONIDINA

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al tartrato de brimonidina; en niños menores de 2 años y neonatos; en pacientes que se encuentren recibiendo terapia médica con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. [2, 3, 4, 5]

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

TIMOLOL

Los pacientes con hipersensibilidad a cualquier beta bloqueador sistémico u oftálmico como acebutolol, atenolol,betaxolol, bisoprolol, carteolol, labetalol, levobetaxolol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, o sotalol pueden presentar hipersensibilidad a timolol.[4]

La estimulación simpática puede ser esencial para el soporte de la circulación en individuos con contractibilidad miocárdica disminuida, y su inhibición por beta-bloqueadores puede precipitar una falla cardiaca aún más severa. En pacientes sin antecedentes de falla cardiaca, la depresión del miocardio con beta-bloqueadores durante un periodo determinado de tiempo puede, en algunos casos, llevar a falla cardiaca. Al primer signo o síntoma de falla cardiaca, se debe descontinuar timolol.[3, 5]

La necesidad o afán de retirar los agentes beta-bloqueadores antes de un evento de cirugía mayor es controversial. El bloqueo de receptores beta adrenérgicos impide la capacidad del corazón de responder a estímulos reflejos beta adrenérgicos. Esto puede aumentar el riesgo de utilizar anestesia general en procedimientos quirúrgicos.
Algunos pacientes usuarios de agentes beta bloqueadores han experimentado hipotensión prolongada y severa durante la anestesia. También se ha reportado dificultad en reiniciar y mantener el latido cardiaco. Por estas razones, en pacientes que se someterán a cirugía electiva, algunas autoridades recomiendan el retiro gradual de los agentes beta-bloqueadores. En casos necesarios, durante cirugía, es posible revertir los efectos del bloqueador beta adrenérgico con dosis suficientes de agonistas adrenérgicos.

Timolol debe administrarse con cuidado a pacientes sujetos a hipoglicemia espontanea o pacientes quienes reciban insulina o agentes hipoglucemiantes orales. Los agentes beta bloqueadores pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglicemia aguda.

Timolol puede enmascarar algunos signos clínicos del hipertiroidismo (ej. taquicardia). Se debe manejar con cuidado a pacientes en sospecha de haber desarrollado tirotoxicosis para evitar el retiro abrupto de agentes beta bloqueadores y evitar la posibilidad de precipitar una tormenta tiroidea.

Debido a los efectos potenciales de los beta-bloqueadores en la presión arterial y el pulso, timolol se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Si se presentan signos o síntomas que sugieran irrigación cerebral reducida posterior al inicio de la terapia con timolol, se deberá considerar alguna terapia alternativa. [3, 5]

Se ha reportado que el bloqueo beta adrenérgico potencia la debilidad muscular consistente con algunos síntomas miasténicos (ej. diplopía, ptosis, debilidad generalizada). Raramente se ha reportado que el timolol aumenta la debilidad muscular en algunos pacientes con miastenia gravis o síntomas miasténicos. [3]

Según estudio, se asocia a la alteración del perfil lipídico, aumentando el riesgo cardiovascular.[6]

Alteraciones en la fertilidad. El timolol no demostró eventos adversos sobre la fertilidad en las ratas, cuando se administró por vía oral una dosis que es 125 veces mayor a la dosis oral máxima recomendada en humanos.[4]

Embarazo. Con respecto al uso durante el embarazo, el timolol se encuentra en la categoría C. Estudios de teratogenicidad con timolol en ratones, ratas y conejos con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (7000 veces mayor a la exposición sistémica presentada tras la dosis oftálmica recomendada en humanos) demostró que no hay evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó retraso en la osificación fetal al administrar esta dosis a ratas, no hubo efectos adversos en el desarrollo postnatal de las crías.

Dosis de 1,000 mg/kg/día (142,000 veces mayor a la exposición sistémica presentada tras la dosis oftálmica recomendada en humanos) fueron toxicas para las madres en ratones y resultó en un aumento de resorciones fetales. Esto último se observó también en conejos con dosis 14,000 veces mayor a la exposición sistémica presentada tras la dosis oftálmica recomendada en humanos, en este caso sin la aparente toxicidad materna. No existen estudios adecuados y bien controlados en embarazadas. Por lo anterior timolol está contraindicado en pacientes embarazadas, y sólo se considerará su indicación en estas circunstancias en caso de que el beneficio potencial a la madre supere el riesgo potencial al producto.[3, 4, 5]

Lactancia. Se ha detectado la presencia de timolol en la leche materna humana posterior a la ingestión oral. Debido al riesgo de posibles reacciones adversas serias por el timolol en infantes lactantes, timolol está contraindicado en mujeres lactantes. En caso necesario, se debe decidir si interrumpir la aplicación del medicamento versus suspender la lactancia, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la salud de la madre.[3, 4, 5]

Carcinogénesis. En un estudio con duración de toda la vida de ratones, el timolol incrementó la incidencia de tumores pulmonares malignos y adenocarcinomas mamarios en ratones de sexo femenino cuando fue administrado a dolos orales de 500 mg/kg al día, pero no con dosis de 5-50 mg/kg/día. [4]

Carcinogénesis. En un estudio con duración de toda la vida de ratones, el timolol incrementó la incidencia de tumores pulmonares malignos y adenocarcinomas mamarios en ratones de sexo femenino cuando fue administrado a dolos orales de 500 mg/kg al día, pero no con dosis de 5-50 mg/kg/día.

Mutagénesis. El timolol no demostró ser mutagénico en estudios con ratones, ensayos citogenéticos (con dosis por encima de 800 mg/kg día), ni en pruebas in vitro de transformación celular neoplásica.[4]

No se ha establecido la eficacia y seguridad de timolol en pacientes pediátricos.[1, 3]
En pacientes mayores no se han encontrado diferencias en seguridad o eficacia al compararse con pacientes más jóvenes.[3, 5]

Debido a que en algunos pacientes la respuesta hipotensora al timolol puede requerir varias semanas para estabilizarse, la evaluación deberá incluir una determinación de presión intraocular aproximadamente cuatro semanas posteriores al inicio del tratamiento con timolol.[3]

DORZOLAMIDA

La dorzolamida es una sulfonamida, y aunque se administre de manera tópica se absorbe sistémicamente. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas que se pueden atribuir a las sulfonamidas, pueden ocurrir tras la administración tópica de dorzolamida. Han ocurrido muertes, aunque de forma rara, debido a reacciones severas a sulfonamidas incluyendo agranulocitosis, anemia aplasica, necrosis hepática fulminante, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica toxica y otras discrasias sanguíneas.[3]

Puede ocurrir sensibilización cuando una sulfonamida es readministrada, sin importar la vía de administración. En caso de presentar hipersensibilidad y reacciones serias, se debe descontinuar este medicamento.[3]

El manejo de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas además del tratamiento hipotensor. La dorzolamida no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.[3]

En estudios clínicos se reportaron reacciones adversas locales oculares principalmente conjuntivitis y reacciones palpebrales con el uso crónico de dorzolamida. Muchas de estas reacciones tuvieron el curso y apariencia clínica de una reacción tipo alérgica, la cual se resolvió tras descontinuar el medicamento.[3] Si se observan dichas reacciones se debe descontinuar la dorzolamida y evaluar al paciente antes de considerar reiniciar el tratamiento.[3]

Se ha reportado la incidencia de desprendimiento coroideo con la administración de terapia supresora del humor acuoso tras procedimientos de filtración.[3]
La dorzolamida no ha sido estudiada en paciente con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/minuto). Debido a que la dorzolamida y su metabolito se excretan predominantemente por vía renal, la dorzolamida no se recomienda en estos pacientes.[3]

La dorzolamida no ha sido estudiada en paciente con insuficiencia hepática, por lo que su uso debe ser con precaución en estos pacientes.[3]

Alteraciones en la fertilidad. La dorzolamida no genero eventos adversos de la capacidad reproductiva de las ratas, al administrarles dorzolamida por vía oral, en una dosis que es de 94 a 188 veces mayor a la dosis oftálmica recomendada en los humanos.[4]

Embarazo. Con respecto a su uso en el embarazo la dorzolamida está clasificada categoría C.

Teratogénesis. Estudios de toxicidad embrionaria en conejos con dosis orales de 2.5 mg/kg/día o más (31 veces mayor a la dosis oftalmología recomendada en humanos), revelaron malformaciones a los cuerpos vertebrales estas malformaciones ocurrieron a dosis que ocasionaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso en las hembras y disminución de los pesos fetales. No existen estudios adecuados y bien contralados en mujeres embarazadas. El uso de dorzolamida tópica durante el embarazo está contraindicado.[3]

Lactancia. No se conoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan por esta vía y debido al potencial de presentar reacciones adversas severas en lactantes. Se debe decidir si suspender la lactancia o el medicamento.

Carcinogénesis. En ratas de la raza Sprague-Dawley, se administró 20 mg/día de dorzolamida (250 veces mayor a lo recomendando en humanos) durante 2 años, produciendo papiloma de la vejiga urinaria en las ratas macho. El aumento de la incidencia en las ratas macho de papilomas de vejiga también ha sido visto con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, este efecto no fue visto en las ratas a las que se les administró una dosis equivalente a 12 veces mayor a la recomendada en humanos.[4]

Mutagénesis. El test de Ames, la prueba V-79, la de aberraciones cromosómicas, y los estudios citogenéticos en ratones fueron negativos a mutagenicidad con la dorzolamida.[4]
Según la literatura consultada, la seguridad y efectividad de la dorzolamida en niños se ha demostrado en un estudio controlado, multicentrico, doble ciego, de 3 meses de duración.[3]

TARTRATO DE BRIMONIDINA

El tartrato de brimonidina puede potenciar síndromes asociados a insuficiencia vascular y no se ha estudiado en pacientes con deterioro de la función renal o hepática, úsese con precaución.[3]

A pesar de que el tartrato de brimonidina en estudios clínicos tuvo efectos mínimos sobre la presión arterial de los pacientes, se debe tener precaución con el uso del tartrato de brimonidina en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular severa concomitante.[3, 4]

Deberá usarse con precaución en pacientes con depresión,[3, 4] insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostatica o tromboangeítis obliterante.[2, 3]
El tartrato de brimonidina puede causar fatiga o mareo en algunos pacientes. Se debe advertir a los pacientes sobre evitar realizar actividades que requieran concentración como manejar maquinaria pesada, ya que este medicamento puede provocar una disminución de la letargia.[3, 4, 5]

Alteraciones de la fertilidad. El tartrato de brimonidina no ocasiono problemas de fertilidad en ratones con una dosis oral de 0.66 mg/kg, la cual produce una concentración plasmática 100 veces mayor a la concentración en sangre posterior a la instilación oftálmica de múltiples dosis.[4]

Embarazo. En cuanto al uso del tartrato de brimonidina en el embarazo, esta se ha clasificado como Categoría B. No hay estudios adecuados y bien controlados del uso del tartrato de brimonidina en el embarazo; sin embargo, en estudios con animales, el tartrato de brimonidina cruza la placenta y entra a la circulación fetal. Por lo tanto, debido a que los estudios con animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, sólo debe usarse tartrato de brimonidina durante el embarazo cuando el beneficio potencial a la madre justifique el riesgo potencial al feto. [2, 3, 4, 5]

Teratogénesis. No existieron daños en el feto con una dosis oral de 0.66 mg/kg en ratas, lo que produce una dosis cien veces mayor a las concentraciones plasmáticas de los humanos con la instilación tópica.[4]

Lactancia. No se sabe si el tartrato de brimonidina es excretado en leche materna, aunque en estudios con animales se ha demostrado la excreción por esta vía. Debido a las potenciales reacciones adversas serias en infantes alimentados con leche materna de madres usuarias de tartrato de brimonidina, se debe tomar la decisión de descontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia que tiene el medicamento para el tratamiento de la madre.[2, 3, 4, 5]

Carcinogénesis. El tartrato de brimonidina no demostró efectos carcinogénicos en un estudio de 21 meses realizado en ratones a los cuales se les administraron dosis de 2.5 mg/kg de peso corporal por día vía oral o en un estudio de 2 años en el que se les administró una dosis oral de 1 mg/kg. Estas dosis proporcionaron una concentración en plasma equivalente a 77 y 118 veces mayor, respectivamente, a la concentración encontrada en plasma en humanos tras la administración ocular de la dosis recomendada.[4]

Mutagénesis. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico en varios estudios in vitro e in vivo, incluyendo la prueba de Ames, ensayo de regulación de huésped, prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO), prueba de letalidad dominante y, estudios citogenéticos en ratones.[4]

Por todo lo anterior KRYTANTEK OFTENO PF Libre de conservantes se encuentra contraindicado en embarazo y lactancia.

Niños. La seguridad y eficacia de KRYTANTEK OFTENO PF Libre de conservantes no han sido establecidas en **pacientes pediátricos**.

En usuarios de lentes de contacto. Retirar los lentes antes de la aplicación de KRYTANTEK OFTENO PF

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

TIMOLOL

El uso de timolol junto con otros medicamentos hipotensores tópicos o sistémicos (mióticos, latanoprost, inhibidores de la anhidrasa carbónica, etc.), genera un efecto aditivo en la disminución de la presión intraocular.[3]

Cuando se utilicen medicamentos beta bloqueadores vía oral se deben administrar con cuidado los beta bloqueadores tópicos ya que existe la posibilidad de efectos aditivos de ambos medicamentos tanto a nivel oftalmológico como sistémico.[3,5]

En el caso del uso concomitante de beta bloqueadores con calcio antagonistas, se han presentado casos de hipotensión, falla ventricular izquierda y alteraciones de la conducción auriculoventricular. Esta interacción debe evitarse en pacientes con función cardiaca alterada.[3, 5]

El uso junto con reserpina y otros medicamentos que producen depleción de catecolaminas puede causar efectos aditivos y la producción de hipotensión y/o marcada bradicardia, lo cual puede resultar en síncope, vértigo, o hipotensión postural. Se recomienda observación cercana.[3, 5]

La coadministración con medicamentos digitálicos y calcio antagonistas puede producir efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular.[3, 5]
La actividad beta adrenérgica de la epinefrina es bloqueada por los beta bloqueadores no selectivos, mientras que los efectos alfa adrenérgicos no encuentran oposición. Pueden presentarse efectos inesperados como aumento de la presión arterial diastólica y sistólica, marcada disminución de la frecuencia cardiaca, y resistencia a la epinefrina. Se debe evitar esta combinación. [3,5]

Los beta-bloqueadores no selectivos pueden disminuir los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos. Pueden ocurrir efectos fisiológicos adversos como broncoespasmo.[3]
Durante la combinación del tratamiento con timolol y quinidina se han reportado casos de disminución de la frecuencia cardiaca, posiblemente debido a que la quinidina inhibe el metabolismo del timolol vía la enzima P450, CYP2D6.[3]

DORZOLAMIDA

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral tienen un efecto potencial aditivo en combinación con dorzolamida tópica. La coadministración de dorzolamida e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales no es recomendable.[3]

TARTRATO DE BRIMONIDINA

Al usarse el tartrato de brimonidina en conjunto con beta-bloqueadores, antihipertensivos y glucósidos cardíacos es necesario considerar que debido a que los agonistas alfa pueden disminuir el pulso y la presión arterial, se recomienda precaución en la administración concomitante con medicamentos del tipo beta-bloqueadores (oftálmico y sistémico), antihipertensivos, y/o glucósidos cardíacos. Cuando se agrega tartrato de brimonidina a la monoterapia con fármacos antagonistas de los receptores β, los resultados iniciales de algunos estudios muestran que con una aplicación cada 12 horas del fármaco se obtiene un efecto aditivo para lograr la disminución de la presión intraocular.[3, 4, 5]

Al aplicarse tartrato de brimonidina en combinación con depresores de Sistema Nervioso central (SNC) (Alcohol, barbitúricos, opioides, sedantes o anestésicos) puede significar un efecto aditivo o potenciador de los mismos.[3]

La furazolidona y el linezolid poseen actividad como inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) y puede incrementar los efectos farmacológicos del tartrato de brimonidina, así como el riesgo de presentar hipotensión sistémica.[2, 3, 4, 5]

Los antidepresivos tricíclicos pueden afectar el metabolismo y la recaptura de aminas circulantes por lo que su uso concomitante con tartrato de brimonidina puede disminuir su efecto hipotensor sobre la presión intraocular.[3]

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS
TIMOLOL

Los efectos adversos del timolol más frecuentemente reportados han sido ardor y escozor al momento de la aplicación (aproximadamente 1 de cada 8 pacientes).[3] Oftalmológicamente pueden presentarse signos de irritación ocular asociados a esta formulación.[3, 5] Además se asocian blefaritis, conjuntivitis, secreción, sensación de cuerpo extraño, comezón, lagrimeo, ojo seco, queratitis y dolor ocular; desprendimiento coroideo posterior a cirugía filtrante, edema macular cistoide, disminución de la sensibilidad corneal, pseudopenfigoide, ptosis, alteraciones visuales incluyendo cambios refractivos y diplopía.[3,5]

Tal como con múltiples medicamentos oftálmicos aplicados tópicamente, el timolol se absorbe a la vía sistémica. Las mismas reacciones adversas encontradas con administración sistémica de agentes beta bloqueadores puede ocurrir con la administración oftalmológica tópica. Por ejemplo, reacciones respiratorias severas y reacciones cardiacas, incluyendo la muerte causada por broncoespasmo en pacientes con asma y, raramente, muerte en asociación a falla cardiaca, se han reportado posterior a la administración sistémica u oftálmica de timolol. [3,5]

Se han reportado arritmia, bradicardia, paro cardiaco, falla cardiaca, isquemia cerebral, accidente cerebral vascular, dolor torácico, claudicación, bloqueo cardiaco, hipertensión, hipotensión, palpitación, edema pulmonar, síncope, empeoramiento de angina. Dentro de lo concerniente al sistema nervioso central se han observado ansiedad, astenia, cambios de comportamiento y alteraciones psíquicas incluyendo depresión, confusión, desorientación, mareo, fatiga, alucinaciones, cefalea, aumento en los signos y síntomas de miastenia gravis, insomnio, pérdida de memoria, nerviosismo, pesadillas, parestesia y somnolencia. Dermatológicamente se pueden presentar alopecia, rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis. [3, 5]

Se deben mantener en cercana vigilancia a los pacientes diabéticos pues pueden presentar enmascaramiento de síntomas de hipoglicemia. Además, anorexia, diarrea, xerostomía, dispepsia, náuseas, disminución de la libido, impotencia, enfermedad de Peyronie, fibrosis retroperitoneal. Con respecto a casos de hipersensibilidad a la formula puede haber signos y síntomas de reacciones sistémicas alérgicas, incluyendo anafilaxis, angioedema, rash localizado y generalizado y urticaria.[3, 5]

Otras posibles alteraciones son broncoespasmo (predominantemente en pacientes con antecedente de enfermedad broncoespástica), tos, disnea, congestión nasal, falla respiratoria e infecciones del tracto respiratorio superior. Además, disminución de la temperatura de manos y pies, edema, fenómeno de Raynaud, lupus eritematoso sistémico, tinnitus.[3]

Además, deben de considerarse como efectos secundarios posibles del timolol en presentación oftálmica a aquellos que se han reportado con el uso del timolol vía oral. Entre ellos encontramos rash eritematoso, fiebre y malestar general, dolor de garganta, laringoespasmo con dificultad respiratoria, vasodilatación, empeoramiento de insuficiencia arterial, síndrome agudo reversible caracterizado por desorientación en el tiempo y espacio, disminución en el desempeño en neuropsicométricos disminución de la concentración, labilidad emocional, debilidad local, depresión mental reversible que progresa hacia catatonia, sentidos ligeramente alterados, y vértigo. Dermatológicamente se han observado aumento de la pigmentación, prurito, irritación dérmica y sudoración. Además, hiperglicemia e hipoglicemia, dolor gastrointestinal, hepatomegalia, colitis isquémica, trombosis mesentérica arterial, vómito, dificultades para la micción, agranulocitosis, purpura trombocitopénica y no trombocitopénica, artralgia, estertores, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor en extremidades, pérdida de peso.[3, 5]

DORZOLAMIDA

Las reacciones adversas frecuentes son visión borrosa, ardor o inconformidad posterior a la administración ocular (aproximadamente 33% de los pacientes). Ligero sabor amargo en el 25%, queratitis superficial punteada de un 10 a un 15%, signos y síntomas de reacción alérgica ocular aproximadamente en el 10%, visión borrosa, conjuntivitis, reacciones palpebrales, ojo seco, ojo rojo, fotofobia, y lagrimeo en aproximadamente del 1 al 5% de los pacientes. Astenia, fatiga, dolor de cabeza, y nauseas son infrecuentes. Iridociclitis, rash cutáneo y urolitiasis son raros.[3]

En la experiencia post marketing se ha reportado mareos, parestesias en menos del 1%. Signos y síntomas de reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema, broncoespasmo, prurito y urticaria en menos del 1%. En menos del 1% se ha presentado desprendimiento coroideo después de la cirugía filtrante, así como boca seca, descamación palpebral, dolor ocular, irritación de garganta, miopía transitoria.3 En menos del 1% se presentan dermatitis de contacto, disnea y epistaxis.

TARTRATO DE BRIMONIDINA

Con respecto al tartrato de brimonidina en todas sus concentraciones, las reacciones adversas que pueden observarse frecuentemente (10 - 20%) son conjuntivitis alérgica, hiperemia conjuntival, y prurito ocular; y con menor frecuencia (5 – 9%) hipertensión sistémica, sensación de quemadura, conjuntivitis folicular, reacción alérgica ocular, sequedad de mucosa oral, alteraciones visuales. En el 1 - 4% se pueden llegar a presentar mareo, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, diabetes mellitus,

hipercolesterolemia, dispepsia, trastorno gastrointestinal, sabor anormal, artralgia, artritis, alteración articular, osteoporosis, bronquitis, tos, disnea, faringitis, rinitis, sinusitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis, visión borrosa, catarata, edema conjuntival, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, epifora, secreción ocular, sequedad ocular, irritación ocular, dolor ocular, edema palpebral, eritema palpebral, sensación de cuerpo extraño, queratitis, alteraciones palpebrales, fotofobia, escozor, queratopatía superficial puntiforme, lagrimeo, defectos de campo visual, desprendimiento vítreo posterior, alteraciones del vítreo, miodesopsias, empeoramiento de la visión, reacción alérgica, astenia, dolor torácico, síndrome gripal, hipotensión, infección (tracto respiratorio superior), rash. Por último y con una frecuencia de menos del 1% se han relacionado al uso del tartrato de brimonidina erosión corneal, orzuelo, sequedad nasal, alteración del gusto.[2, 3, 4, 5,]

En cuanto al uso del tartrato de brimonidina en niños, con glaucoma de entre 2 y 7 años, las reacciones adversas más frecuentemente observadas tras la administración de una gota, tres veces al día fueron; somnolencia (50-83%) y disminución del estado de alerta. En pacientes pediátricos de 7 años y mayores (> 20kg), la somnolencia aparece menos frecuentemente (25%). Aproximadamente 16% de los pacientes descontinuaron su participación en el estudio por somnolencia.[5]

Se ha reportado apnea, bradicardia, coma, hipotensión, hipotermia, hipotonía, letargia, palidez, depresión respiratoria y somnolencia en infantes que recibieron tartrato de brimonidina.[3]

KRYTANTEK OFTENO® PF Libre de conservantes puede generar irritación ocular en algunos pacientes.[3]

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Tópica oftálmica.
Aplicar 1-2 gotas de KRYTANTEK OFTENO® PF Libre de conservantes en fondo(s) de saco (s) inferior del ojo (s) a tratar cada 12 horas por el tiempo que el medico señale.[2, 3]

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En caso de ingesta accidental de KRYTANTEK OFTENO PF Libre de conservantes consulte a su médico y/o tome líquidos abundantes.

TIMOLOL

Existen reportes de sobredosificación inadvertida con solución oftálmica de timolol resultante en efectos sistémicos similares a aquellos vistos en quienes utilizan agentes beta-bloqueadores sistémicos; tales como bradicardia, broncoespasmo, paro cardiaco, mareo, cefalea y dificultad respiratoria. No hay evidencia concluyente de que el timolol pueda eliminarse mediante hemodiálisis.[3]

DORZOLAMIDA

Se puede presentar desequilibrio electrolítico, desarrollo de estado acidótico, posibles efectos del sistema nervioso central. En caso de intoxicación se debe monitorear los niveles de electrolitos séricos particularmente el potasio y los niveles de pH sanguíneo.[3]

TARTRATO DE BRIMONIDINA

Existe información limitada acerca de la ingestión accidental del tartrato de brimonidina en adultos, la única reacción adversa reportada a la fecha ha sido hipotensión sistémica.[3, 4]

ABUSO Y ADICCION

No existen datos de abuso y adicción a timolol, dorzolamida y/o tartrato de brimonidina tópica oftálmica.

PRESENTACIÓN
Caja con Frasco Gotero con 5 mL

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO
Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°. Protéjase de la luz dentro de su envase.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en su envase.
- No repita el tratamiento sin consultar antes a su médico.
- No recomiende este medicamento a otra persona.
- No exceda la dosis prescrita.
- Mantenga el producto lejos del calor excesivo y la humedad.
- No se deje al alcance de los niños.
- Venta bajo receta médica.

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO
LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.
Av. Paseo del Norte No. 5255.
Col. Guadalajara Technology Park, C.P. 45010.
Zapopan, Jalisco, México.
www.sophialab.com

IMPORTADO POR GLOBAL MERCURY CHILE S.A., Los Conquistadores N°1730, Providencia, Santiago-Chile.
DISTRIBUIDO POR NOVOFARMA SERVICE S.A., Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago- Chile.
Mayor información en www. ispch.cl