Biosintética
uma empresa achê

maleato de timolol

Medicamento genérico
Lei nº 9.787, de 1999

Solução oftálmica estéril

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução oftálmica estéril. Frasco contendo 5 ml.

COMPOSIÇÃO

Cada ml (36 gotas) da solução oftálmica 0,25% contém:
maleato de timolol .....3,417 mg
(equivalente a 2,5 mg de timolol base)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, edetato dissódico, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.
Cada ml (34 gotas) da solução oftálmica 0,5% contém:
maleato de timolol ..... 6,834 mg
(equivalente a 5 mg de timolol base)
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, edetato dissódico, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento
O maleato de timolol atua reduzindo a pressão intra-ocular elevada (pressão interna da vista) e a normal, apresentando início de ação geralmente rápido, aproximadamente 20 minutos após a aplicação.

Indicações do medicamento
O maleato de timolol está indicado no tratamento de pressão intra-ocular (em pacientes com pressão alta e glaucoma de ângulo aberto e alguns pacientes com glaucoma secundário e em pacientes com ângulo estreito ou história de fechamento de ângulo estreito).
Também é indicado como terapia concomitante em pacientes com pressão alta da infância (glaucoma pediátrico) que não estão adequadamente controlados com outro tratamento.

Riscos do medicamento

Contra-indicações
O maleato de timolol está contra-indicado em pacientes com: asma ou história de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, ou doenças do coração. Também está contra-indicado em hipersensibilidade (alergia) a qualquer componente deste medicamento.
Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Advertências e precauções
Certifique-se que seu médico sabe que você tem enfizema, asma, bronquite, doenças do coração, desordens da tireóide ou diabetes antes de usar este medicamento.
Este medicamento pode diminuir ou aumentar o nível de açúcar no sangue (glicemia) e mascarar sintomas de hipoglicemia (pouco açúcar no sangue).

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Interações medicamentosas
O uso conjunto de timolol com medicamentos anti-hipertensivos, como bloqueadores dos canais de cálcio, medicamentos depletores de catecolamina ou bloqueadores beta-adrenérgicos, podem somar efeitos e causar hipotensão (redução da pressão) e/ou acentuada bradicardia (lentidão dos batimentos cardíacos, frequência inferior a 60 batimentos por minuto).
Embora o maleato de timolol aplicado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito no tamanho da pupila, foi relatado, ocasionalmente, midríase resultante de terapia concomitante com epinefrina.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Gravidez e lactação
O timolol é detectável no leite humano. Em virtude do potencial de reações adversas sérias causadas pelo maleato de timolol em lactentes, deve ser tomada uma decisão quanto à interrupção da amamentação ou interrupção do uso do medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não deve ser usado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

Modo de uso
O maleato de timolol é uma solução límpida e livre de partículas.
Antes das aplicações, lave as mãos com água e sabão.
Deite ou incline a cabeça para trás e, com o dedo indicador, puxe a pálpebra inferior de modo a formar uma bolsa. Aplique a quantidade de gotas prescrita pelo médico. Pressione o dedo contra a parte interna do olho por um minuto. Mantenha os olhos fechados por 1 ou 2 minutos.
Não toque, limpe ou enxágue o gotejador.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Posologia
A dose usual inicial é de uma gota da solução de 0,25% no olho afetado duas vezes ao dia.
Se a resposta clínica não for adequada, a posologia pode ser modificada para uma gota da solução a 0,5% no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia.
Como em alguns pacientes a resposta da diminuição da pressão pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para ser alcançada, a avaliação da determinação da pressão ocular deve ser feita aproximadamente 4 semanas após o início do tratamento.
Se a pressão intra-ocular for mantida em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser colocados na terapia de uma vez por dia.
Se o paciente estiver utilizando outro colírio com a mesma finalidade (agente beta-bloqueador oftálmico tópico) e for substituí-lo por maleato de timolol, deve descontinuar o outro agente e iniciar o tratamento com maleato de timolol no dia seguinte.
Quando o paciente estiver em uso de um único agente para tratamento da pressão alta intra-ocular, que não seja beta-bloqueador, e se opte por um agente beta-bloqueador, deve-se continuar com o agente que está sendo usado e acrescentar uma gota de maleato de timolol 0,25% em cada olho afetado, duas vezes ao dia. No dia seguinte, interromper completamente o tratamento previamente usado. Se for necessária uma posologia maior de maleato de timolol, substituir por uma solução 0,5% em cada olho afetado, duas vezes ao dia.
Uso pediátrico: a dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) cada 12 horas, em adição à outra medicação de pressão alta intra-ocular. A posologia pode ser aumentada para uma gota da solução 0,5% no(s) olho(s) afetado(s) cada 12 horas, se necessário. O uso de maleato de timolol não é recomendado para prematuros ou recém-nascidos.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Dose perdida: se a prescrição é de uma aplicação ao dia, aplique a dose assim que possível.
Se não lembrar até o dia seguinte, utilize o medicamento somente uma vez.
Caso a prescrição seja mais de uma vez ao dia, aplique assim que possível, ao menos que esteja próximo ao horário da aplicação seguinte.
Ao lembrar da dose perdida próxima ao horário da dose seguinte, desconsidere a dose perdida e volte ao horário normal de aplicação.
Não aplique duas doses ao mesmo tempo.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Reações adversas
O maleato de timolol é geralmente bem tolerado e as seguintes reações adversas têm sido relatadas:
Sentidos Especiais: **sinais e sintomas de irritação ocular, inclusive conjuntivite, blefarite, ceratite e diminuição da sensibilidade corneana. Distúrbios visuais, inclusive modificações na refração (devido à retirada da terapia miótica em alguns casos), diplopia e ptose.**
Cardiovasculares: **bradicardia (frequência cardíaca baixa), arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação e parada cardíaca.**
Respiratórios: **broncoespasmos (chiados no peito) predominantemente em pacientes com bronquite pré-existente, insuficiência respiratória e dispnéia.**
Gerais: **cefaléia (dor de cabeça), astenia (cansaço), fadiga (desânimo) e dor no peito.**
Tegumentares: **reações alérgicas, inclusive vermelhidão localizada e generalizada e urticária; queda de cabelo.**
Sistema Nervoso/Psiquiátrico: **tontura, depressão, aumento dos sintomas e sinais de "*miastenia gravis*".**
Digestivo: **náusea, diarréia, dispepsia e boca seca.**
Imunológicos: **lupus eritematoso.**

Conduta em caso de superdose
Remover as lentes de contato (se for o caso) e enxaguar os olhos com soro fisiológico, à temperatura ambiente, em abundância ou água por, no mínimo, 15 minutos. Se após 15 minutos de enxágue persistir dor, irritação, lacrimação, ou fotofobia (incômodo pela luz), deve-se procurar assistência médica.

Cuidados de conservação e uso
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O maleato de timolol é um pó cristalino branco, inodoro, solúvel em água, metanol e álcool. O maleato de timolol é estável em temperatura ambiente. Sua fórmula molecular é $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ e seu peso molecular é 432,50.

Mecanismo de ação
O maleato de timolol é um bloqueador não seletivo dos receptores beta-adrenérgicos que não apresenta ações simpaticomiméticas intrínsecas como depressão miocárdica direta e anestésica local (estabilizadora da membrana) significativas.
O mecanismo de ação preciso da redução da pressão intra-ocular por maleato de timolol não está claramente estabelecido, embora um estudo de fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada com uma formação reduzida de humor aquoso. Entretanto, em alguns estudos, foi também observado um ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Farmacocinética e farmacodinâmica
O início da redução da pressão ocular após a administração de maleato de timolol pode ser detectado após 20 minutos da administração da dose.
O efeito máximo ocorre frequentemente após uma a duas horas da administração e pode manter-se por até 24 horas com uma única dose.
Em estudo da concentração plasmática do timolol, a exposição sistêmica ao fármaco foi determinada após administração tópica de solução oftálmica de maleato de timolol a 0,5% duas vezes ao dia. O pico médio da concentração plasmática após a dose da manhã foi de 0,46 ng/ml e após a dose da tarde foi de 0,35 ng/mL.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Glaucoma de ângulo aberto: concentrações de timolol excedendo 0,5% não resultaram em um aumento do efeito hipotensor intra-ocular (Zimmerman e Kaufman, 1977). Doses únicas e múltiplas de timolol produziram redução da pressão intra-ocular por mais de 24 horas (Letchinger et al, 1993; Zimmerman e Kaufman, 1977). As concentrações de 0,25% e 0,5% administradas uma vez ao dia produziram reduções similares num período de 24 horas; não foram notadas diferenças nas respostas entre aplicações matinais ou vespertinas de timolol 0,5% (Letchinger et al, 1993).
Glaucoma afáquico: um estudo reportou o controle de 68% dos olhos com glaucoma afáquico ângulo-desobstruido usando timolol 0,25% ou 0,5%, uma gota duas vezes ao dia por mais de um ano (Lin et al, 1979).

PH 1917- BU 03 - SAP 4089705(A) 09/11

280mm
150mm

Em contraste, um outro estudo demonstrou que somente uma aplicação diária de timolol 0,25% não foi efetivo no tratamento de glaucoma afáquico (Shields e Braverman, 1983). Entretanto, duas aplicações diárias de timolol 0,25% ou 0,5% controlaram pressão intra-ocular em 10 de 15 casos.

Hipertensão ocular: em um estudo, a pressão intra-ocular foi controlada em 85% dos olhos tratados com timolol 0,25% ou 0,5% duas vezes ao dia (Lin et al, 1979). Em outro estudo, timolol 0,5% duas vezes ao dia diminuiu a pressão intra-ocular em 71% dos olhos tratados (Markowitze Morin, 1983).

Uso pediátrico: casos de glaucoma que foram inicialmente responsivos à terapia com timolol podem tornar-se menos eficazes 3 a 6 meses mais tarde. O timolol tem demonstrado ser eficaz e bem tolerado em casos selecionados de glaucoma pediátrico com redução na pressão intra-ocular entre 31% a 45%. Isto sugere que o glaucoma pediátrico não controlado pode ser tratado individualmente com timolol. Monitoramento cuidadoso é garantido combinado pela grande variação na responsividade (Hoskins et al, 1985; Zimmerman et al, 1983; McMahon et al, 1981; Boger e Walton, 1981).

INDICAÇÕES

O maleato de timolol é indicado no tratamento da pressão intra-ocular elevada em pacientes com hipertensão ocular e glaucoma de ângulo aberto, pacientes afáquicos portadores de glaucoma, assim como para alguns pacientes com glaucoma secundário e em pacientes com ângulos estreitos ou história de fechamento de ângulo estreito espontâneo ou induzido iatrogenicamente no olho contralateral, no qual é necessária a redução da pressão intra-ocular. O maleato de timolol também é indicado como terapia concomitante em pacientes com glaucoma pediátrico que estão inadequadamente controlados com outra terapia antiglaucomatosa.

CONTRA-INDICAÇÕES

A solução oftálmica de maleato de timolol está contra-indicada em pacientes com asma brônquica ou histórico de asma, doença obstrutiva crônica pulmonar, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca descompensada, choque cardiogênico, hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Antes das aplicações, lave as mãos com água e sabão.
Deite ou incline a cabeça para trás. Com o dedo indicador, puxe a pálpebra inferior de modo a formar uma bolsa. Aplique a quantidade correta de gotas prescrita pelo médico. Pressione o dedo contra a parte interna do olho por um minuto. Mantenha os olhos fechados por 1 ou 2 minutos.
Não toque, limpe ou enxágue o gotejador.
Mantenha o medicamento na sua embalagem original. Guarde o frasco fechado.

POSOLOGIA

A dose usual inicial é de uma gota da solução de 0,25% no olho afetado, duas vezes ao dia.
Se a resposta clínica não for adequada, a posologia pode ser modificada para uma gota da solução a 0,5% no(s) olho(s) afetado(s), duas vezes ao dia.
Como em alguns pacientes a resposta da diminuição pressórica pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para ser alcançada, a avaliação da determinação da pressão ocular deve ser feita aproximadamente 4 semanas após o inicio do tratamento.
Se a pressão intra-ocular for mantida em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser mantidos com uma aplicação uma vez por dia.
Se o paciente estiver utilizando outro agente beta-bloqueador oftálmico tópico e for substituí-lo por maleato de timolol, deve descontinuar o outro agente e iniciar o tratamento com maleato de timolol no dia seguinte.
Quando o paciente estiver em uso de um único agente antiglaucomatoso, que não seja betabloqueador, e se opte por um agente beta-bloqueador, deve-se continuar com o agente que está sendo usado e acrescentar uma gota de maleato de timolol 0,25% em cada olho afetado, duas vezes ao dia. No dia seguinte, interromper completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado. Se for necessária uma posologia maior de maleato de timolol, substituir por uma solução 0,5% em cada olho afetado, duas vezes ao dia.

Uso pediátrico: a dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) cada 12 horas, em adição à outra medicação antiglaucomatosa. A posologia pode ser aumentada para uma gota da solução 0,5% no(s) olho(s) afetado(s) cada 12 horas, se necessário. O uso de maleato de timolol não é recomendado para prematuros ou recém-nascidos.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido ao efeito potencial de beta-bloqueadores adrenérgicos na pressão sanguínea, o maleato de timolol deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cerebrovascular.

Reações cardio-respiratórias: **a insuficiência cardíaca deve estar adequadamente compensada antes de dar início à terapia. Em pacientes com história de cardiopatia severa, devem ser verificados os sinais de insuficiência cardíaca e a frequência cardíaca deve ser observada.**
Reações respiratórias (inclusive morte por broncoespasmo em pacientes com asma) e cardíacas associadas à insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração de maleato de timolol (raramente morte).
Pacientes que já estão em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral e que receberam maleato de timolol devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo tanto na pressão intra-ocular quanto nos conhecidos efeitos sistêmicos do bloqueio beta-adrenérgico.

Glaucoma de ângulo fechado: **em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo. Isto requer a constrição da pupila com um miótico.**

Uso de lentes de contato: **o conservante utilizado no medicamento pode depositar-se em lentes de contato gelatinosas; portanto, o mesmo não deve ser usado quando estas lentes forem utilizadas. As lentes devem ser retiradas anteriormente à aplicação das gotas e recolocadas somente após quinze minutos.**

Risco de reação anafilática: **enquanto estiverem utilizando agentes beta-bloqueadores, pacientes com história de atopia ou de reação anafilática severa, podem ser mais responsivos a repetidas exposições a alérgenos, sejam estas exposições acidentais, para diagnóstico ou terapêutica.**

Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Nenhuma diferença de eficácia e segurança tem sido observada entre pacientes jovens e idosos. Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora o maleato de timolol aplicado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito no tamanho da pupila, foi relatado, ocasionalmente, midríase resultante de terapia concomitante com epinefrina.

Bloqueadores beta-adrenérgicos: em pacientes recebendo bloqueadores beta-adrenérgicos por via oral e maleato de timolol por via tópica podem ser observados um efeito potencial aditivo na pressão sistêmica e ocular.

Antagonistas de cálcio: deve-se ter cautela na administração concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos como maleato de timolol e antagonistas de cálcio, devido a possíveis distúrbios da condução atrioventricular, falha no ventrículo esquerdo e hipotensão.

Fármacos depletores de catecolamina: pacientes recebendo fármacos depletores de catecolamina devem ser observados quando administrados com beta-bloqueadores, devido à possibilidade de efeitos aditivos.

Digitálicos e antagonistas de cálcio: o uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos com digitálicos e antagonistas de cálcio pode resultar num prolongamento do tempo de condução atrioventricular.

Quinidina: potencialização de beta-bloqueio (por exemplo, redução da frequência cardíaca) tem sido relatada durante tratamento combinado com quinidina e timolol, possivelmente porque a quinidina inibe o metabolismo do timolol por meio da enzima P-450, CYP2D6.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas com maior frequência têm sido ardência e irritação durante a aplicação.

O maleato de timolol é geralmente bem tolerado e as seguintes reações adversas têm sido relatadas em menor frequência:

Gerais: **cefaléia, fadiga e dor no peito.**

Cardiovascular: **bradicardia, arritmia, hipotensão, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca, edema pulmonar.**

Digestiva: **náuseas, diarréia, anorexia e boca seca.**
Imunológicas: **lupus eritematoso sistêmico.**

Sistema nervoso: **tontura, aumento dos sinais e sintomas de *miastenia gravis*: parestesia, sonolência, insônia, ansiedade, desorientação, nervosismo, perda de memória.**

Hipersensibilidade: **sinais e sintomas de reações alérgicas sistêmicas, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária.**

Respiratórios: **broncoespasmo, insuficiência respiratória, dispnéia, congestão nasal.**

Sentidos especiais: **sinais e sintomas de irritação ocular, inclusive conjuntivite, blefarite, ceratite e diminuição da sensibilidade corneana. Distúrbios visuais, inclusive modificações na refração (devido à retirada da terapia miótica em alguns casos), diplopia e ptose.**

Urogenital: **fibrose retroperitonial, diminuição da libido, impotência e Doença de Peyronie.**

SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdose em humanos.
Os sinais e sintomas mais comumente esperados com a superdose de um agente sistêmico bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos são bradicardia sintomática, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência cardíaca aguda.
As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:
(1) Lavagem gástrica: se ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.
(2) Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina intravenoso na dose de 0,25 a 2 mg para induzir bloqueio vagal. Se a bradicardia persistir, deve-se administrar cautelosamente cloridrato de isoproterenol endovenoso. Nos casos refratários, deve-se considerar o implante de marcapasso cardíaco.
(3) Hipotensão: usar agentes simpaticomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou noradrenalina. Nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon tem sido útil.
(4) Broncoespasmo: usar cloridrato de isoproterenol e, se necessário, considerar a adição de aminofilina.
(5) Insuficiência cardíaca aguda: terapia convencional como digitálicos, diuréticos e oxigênio deve ser instituída imediatamente. Nos casos refratários, o uso de aminofilina intravenosa é sugerido. Isto pode ser seguido, se necessário, por cloridrato de glucagon, que tem sido útil.
(6) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

MS - 1.1213.0315
Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP nº 12.449

Biosintética farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC
Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

PH 1917- BU 03 - SAP 4089705(A) 09/11

IMPRESSÃO EM PRETO