

maleato de timolol

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução Oftálmica
2,5 mg/ml (0,25 %)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

maleato de timolol

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril a 0,25%. Frasco contendo 5 mL.

**USO OFTÁLMICO - PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

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 monohidratado, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Maleato de timolol é indicado para o tratamento da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, reduziu a pressão intraocular de:

- Pacientes com hipertensão ocular;
- Pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto;
- Pacientes afácicos com glaucoma;
- Alguns pacientes com glaucoma secundário;
- Pacientes com ângulos estreitos e histórico de fechamento de ângulo estreito espontâneo ou induzido iatrogenicamente no olho contralateral, no qual é necessária a redução da pressão intraocular (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Este medicamento também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucomatosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo randomizado e duplo-cego de várias concentrações de solução oftálmica de maleato de timolol (0,1%, 0,25%, 0,5% e 1,0%) *versus* placebo demonstrou que todas as concentrações de timolol reduziram efetivamente a pressão intraocular (PIO). A pressão arterial, a acuidade visual e o diâmetro pupilar não foram alterados significativamente por qualquer concentração de timolol testada durante este estudo. Houve uma diminuição, dependente da dose, na pulsação em repouso com o aumento das concentrações de timolol. Não foram encontrados sinais de intolerância ao medicamento no exame ocular externo. Timolol aplicado topicamente duas vezes ao dia é efetivo e seguro como um agente hipotensivo ocular.¹

Em um estudo randomizado (N = 152) de pacientes pediátricos com hipertensão ocular ou glaucoma congênito primário foi demonstrada a não inferioridade de travoprost 0,004% em comparação com timolol 0,25% ou 0,5%.²

Em um estudo duplo-cego randomizado de 17 semanas, 80 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto receberam maleato de timolol 0,1%, 0,25%, 0,5% ou cloridrato de epinefrina 0,5%, 1%, 2%. A pressão intraocular foi reduzida para 21mmHg ou menos em 28 dos 42 pacientes tratados com timolol e 14 dos 38 pacientes tratados com epinefrina. A redução média da pressão intraocular foi significativamente maior com timolol do que com epinefrina. A redução da pressão causada por qualquer uma das drogas foi mantida durante os quatro meses do estudo. Os dados tonográficos sugerem que o timolol reduz a pressão intraocular ao reduzir a formação aquosa. Efeitos colaterais intoleráveis se desenvolveram em dois pacientes que receberam epinefrina. Timolol foi bem tolerado por todos os pacientes.³

Zimmerman TJ, Kass MA, Yablonski ME, Becker B. Timolol maleate: efficacy and safety. Arch Ophthalmol. 1979 Apr;97(4):656-8.

Dixon ER, Landry T, Venkataraman S, Gustafson N, Salem C, Bradfield Y, Aljasim LA, Feldman R. A 3-month safety and efficacy study of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared with timolol in pediatric patients with glaucoma or ocular hypertension. J AAPOS. 2017 Oct;21(5):370-374.e1.

Sonntag JR, Brindley GO, Shields MB, et al: Timolol e epinefrina: comparação de eficácia e efeitos colaterais. Arch Ophthalmol 1979; 97:273-277.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevadas e normal, associadas ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco importante na patogênese da perda do campo visual glaucomatoso. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico.

A ação do maleato de timolol geralmente tem início rápido, ocorrendo aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho. A redução máxima da pressão intraocular ocorre no período de uma a duas horas. Uma redução significativa é mantida por até 24 horas com maleato de timolol solução oftálmica 0,25% ou 0,5%. A duração prolongada dessa ação permite o controle da pressão intraocular durante as horas normais de sono. Repetidas observações, no decorrer do período de três anos, indicam que o efeito redutor da pressão intraocular do maleato de timolol é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do maleato de timolol ainda não está claramente estabelecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada à redução na formação do humor aquoso.

Entretanto, em alguns estudos, foi também observado ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Ao contrário dos mióticos, este medicamento reduz a pressão intraocular com pouco ou nenhum efeito na acomodação ou no tamanho pupilar.

Portanto, as alterações da acuidade visual em decorrência de acomodação aumentada são incomuns; visão turva ou embaçada e cegueira noturna produzidas pelos mióticos não são evidentes. Além disso, em pacientes com catarata, a incapacidade de ver ao redor das opacidades lenticulares quando a pupila está contraída por mióticos é evitada. Quando o tratamento com mióticos for trocado por maleato de timolol, pode ser necessário avaliar a acuidade visual assim que os efeitos dos mióticos tiverem desaparecido.

Farmacologia Clínica

Mecanismo de ação

O maleato de timolol é um agente bloqueador não seletivo de receptor betadrenérgico, que não apresenta atividades simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativas. O maleato de timolol combina-se de forma reversível com uma parte da membrana celular, o receptor betadrenérgico, inibindo assim a resposta biológica usual que ocorreria com o estímulo desse receptor. Esse antagonismo competitivo específico bloqueia o estímulo dos receptores betadrenérgicos pelas catecolaminas, apresentando atividade de estímulo betadrenérgico (agonista), quer se origine de uma fonte endógena ou exógena. A reversão desse bloqueio pode ser conseguida pelo aumento da concentração do agonista, que irá restaurar a resposta biológica usual.

Farmacocinética

Os níveis séricos após a administração intraocular são baixos e nem sempre detectáveis. A ligação a proteínas é menor que 10%, sendo bem distribuído no humor aquoso. O início da redução da pressão intraocular após o uso da solução oftálmica de maleato de timolol pode geralmente ser detectado dentro de meia hora após dose única. O efeito máximo na redução da pressão intraocular para a solução oftálmica geralmente ocorre em 1-2 horas. A excreção ocorre por via renal (20%), sendo a meia-vida de eliminação de 2-4 horas. Insuficiência renal moderada não afeta a meia-vida do fármaco.

Em um estudo de concentração plasmática do fármaco realizado em seis indivíduos, determinou-se a exposição sistêmica ao timolol após administração de maleato de timolol 0,5% duas vezes ao dia. A média de concentração plasmática máxima após a administração matinal foi de 0,46 ng/mL e após administração vespertina foi de 0,35 ng/mL.

Farmacodinâmica

O bloqueio do receptor betadrenérgico reduz o débito cardíaco tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com doença cardíaca. Em pacientes com comprometimento grave da função miocárdica, o bloqueio do receptor betadrenérgico pode inibir o efeito estimulatório do sistema nervoso simpático, necessário para manter a função cardíaca adequada.

O bloqueio do receptor betadrenérgico dos brônquios e bronquíolos resulta em aumento da resistência das vias aéreas, decorrente da não reação da atividade parassimpática. Esse efeito em pacientes com asma ou outras condições broncoespásticas é potencialmente perigoso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- doença reativa das vias aéreas, asma brônquica (ou histórico de asma brônquica) ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;

- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros medicamentos de uso tópico oftálmico, maleato de timolol pode ser absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas que podem ocorrer após a administração sistêmica de bloqueadores betadrenérgicos podem ocorrer após administração tópica.

Reações cardiorrespiratórias

A insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com maleato de timolol. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser observados para sinais de deterioração destas doenças, e a frequência do pulso deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de 1º grau.

Reações respiratórias e cardíacas, inclusive morte por broncoespasmo de pacientes com asma, e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração de maleato de timolol

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), maleato de timolol deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Problemas vasculares

Pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus*

Agentes bloqueadores betadrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente aqueles com diabetes instável) que estão recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Agentes bloqueadores betadrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose

Agentes bloqueadores betadrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser gerenciados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente betadrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tiroide.

Anestesia cirúrgica

A necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores betadrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores betadrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja 10. Superdose).

Outros

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

Pacientes em tratamento com bloqueadores betadrenérgicos por via sistêmica e que estejam em tratamento com maleato de timolol devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo, seja na pressão intraocular ou nos conhecidos efeitos sistêmicos do bloqueio betadrenérgico. Não se recomenda o uso tópico de dois bloqueadores betadrenérgicos.

Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo. Isso requer a constrição da pupila com um miótico. Maleato de timolol tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando maleato de timolol for utilizado para reduzir a pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma de ângulo fechado, deverá ser administrado em associação com um miótico e não isoladamente.

Houve relato de descolamento da coroide com a administração de terapia supressora do humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Este medicamento contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, maleato de timolol não deve ser aplicado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e devem ser recolocadas somente quinze minutos após a aplicação.

Risco de reação anafilática

Enquanto estiverem tomando betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou de reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais responsivos às estimulações repetidas com tais alérgenos, tanto por estimulações acidentais, como para fins diagnósticos ou terapêuticos. Esses pacientes podem não responder a doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafilactoides.

Gravidez e amamentação:

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não foi estudado na gravidez humana. O uso de maleato de timolol exige que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos.

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

O timolol é detectável no leite humano. Em razão do potencial para causar reações adversas graves em bebês, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.

Pacientes pediátricos

O uso de maleato de timolol não é recomendado em crianças abaixo de 2 anos de idade. Deve ser usado com cuidado no tratamento de crianças acima de 2 anos de idade.

A dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s) a cada 12 horas.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade).

Este medicamento pode causar doping.

Dirigir veículos ou operar máquinas: Existem efeitos adversos associados ao uso deste produto que podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas (veja 9. Reações adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora maleato de timolol usado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midríase resultante da terapia concomitante com maleato de timolol e epinefrina.

Houve relato de bloqueio betadrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento combinado com inibidores do CYP2D6 (como quinidina, SSRIs) e timolol.

É possível que ocorram efeitos aditivos e desenvolvimento de hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando maleato de timolol for administrado juntamente com um bloqueador beta-adrenérgicos por via oral, medicamentos depletors de catecolaminas, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou agentes betabloqueadores.

O uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos, como maleato de timolol e antagonistas de cálcio, deve ser realizada com cautela devido a possíveis distúrbios da condução atrioventricular, falha no ventrículo esquerdo e hipotensão.

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

Potencialização de betabloqueio (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 P450, CYP2D6.

Os betabloqueadores orais podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ser provocada pela retirada da clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: solução incolor, límpida e livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

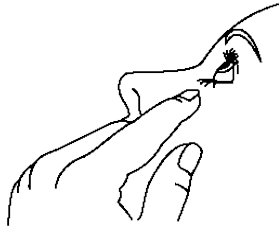
Instruções de uso:

Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). Ela pode ficar contaminada com bactérias que podem causar infecções oculares levando a lesões graves dos olhos, até mesmo perda da visão. A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, certifique-se de que o lacre de segurança está intacto. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.

2. Para abrir o frasco, gire a tampa. **NÃO AGITAR ANTES DE USAR.**

3. Antes da aplicação, lave as mãos com água e sabão. Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho.

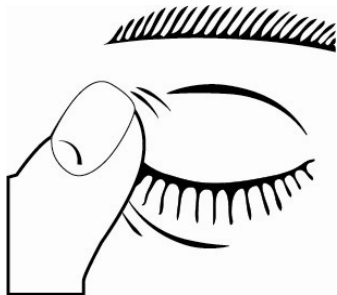


4. Inverta o frasco, pressionando-o levemente com o dedo polegar ou indicador, até que uma única gota seja dispensada no olho, como orientado pelo seu médico.

NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

5. Após o uso de maleato de timolol, pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter maleato de timolol no seu olho.



6. Repita os passos 3 a 5 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

7. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.

8. A ponta gotejadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, **NÃO** alargue o furo da ponta gotejadora.

9. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de maleato de timolol no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial usual é uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) afetado(s), 2 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.

Em alguns pacientes, a redução da diminuição pressórica provocada pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para ser alcançada; portanto, a avaliação da determinação da pressão ocular deve ser feita aproximadamente 4 semanas após o início do tratamento. Se a pressão intraocular se mantiver em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser mantidos em um esquema terapêutico de dose única diária. Se o paciente estiver utilizando outro agente betabloqueador 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 antiglaucomatosos, que não seja betabloqueador, e se opte por um agente betabloqueador, 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Maleato de timolol é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com maleato de timolol ou outras formulações de maleato de timolol, tanto em estudos clínicos como após a comercialização do medicamento:

Sentidos: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo ardência e pontadas, visão turva, conjuntivite, secreção ocular aumentada, sensação de corpo estranho, coceira, dor, olho lacrimoso, blefarite, ceratite, diminuição da sensibilidade corneana, ressecamento dos olhos. Distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em alguns casos, decorrente da retirada da terapia miótica), diplopia, ptose, descolamento da coróide após cirurgia de filtração e zumbido no ouvido (veja 5. Advertências e precauções).

Cardiovasculares: bradicardia, arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação, parada cardíaca, edema, claudicação, fenômeno de Raynaud e mãos e pés frios.

Respiratório: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), insuficiência respiratória, dispnéia, tosse e infecção respiratória superior.

Corpo como um todo: cefaleia, astenia, fadiga e dor torácica.

Pele: alopecia, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase.

Hipersensibilidade: sinais e sintomas de reações alérgicas, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, erupção cutânea localizada ou generalizada.

Sistema nervoso/psiquiátrico: tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda da memória, agravamento dos sinais e sintomas de *Myasthenia gravis* e parestesia.

Digestivo: náusea, diarreia, dispepsia, boca seca e dor abdominal.

Geniturinário: diminuição da libido, doença de Peyronie e disfunção sexual.

Imunológico: lúpus eritematoso sistêmico.

Músculo-esquelético: mialgia.

Efeitos adversos potenciais

Os efeitos adversos relatados na experiência clínica com o maleato de timolol oral sistêmico podem ser considerados efeitos adversos potenciais do maleato de timolol oftálmico.

Também foram relatados efeitos adversos cuja relação causal com a terapia com maleato de timolol não foi estabelecida: edema macular cistoide afático, congestão nasal, anorexia, efeitos no SNC (por exemplo, alterações comportamentais, incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopneumotórax.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com maleato de timolol que resultaram em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispnéia, bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e parada cardíaca (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

- (1) Lavagem gástrica: caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.
- (2) Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina EV, 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 uso de marcapasso cardíaco.
- (3) Hipotensão: usar agentes simpatomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Há relatos de que, nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon foi útil.
- (4) Broncoespasmo: usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.
- (5) Insuficiência cardíaca aguda: deve-se instituir imediatamente a terapia convencional com diuréticos e oxigênio. Nos casos refratários, recomenda-se o uso de aminofilina intravenosa; há relatos de que, se necessária, a administração subsequente de cloridrato de glucagon é útil.
- (6) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0615

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



0800 701 6900
cac@ache.com.br 
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera o folheto				Dados das alterações de folheto		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens do folheto	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	10/06/2022	4281199/22-6	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução oftálmica 2,5 mg/mL (0,25%)
24/03/2022	1362714/22-4	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução oftálmica 2,5 mg/mL (0,25%)

maleato de timolol

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Solução Oftálmica
5 mg/ml (0,5 %)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

maleato de timolol

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Solução oftálmica estéril a 0,5%. Frasco contendo 5 mL.

**USO OFTÁLMICO - PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução oftálmica 0,5% contém:

maleato de timolol..... 6,834 mg
(equivalente a 5 mg de timolol base)

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

Cada mL deste medicamento contém aproximadamente 30 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,17 mg de timolol base.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Maleato de timolol é indicado para a redução da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, reduziu a pressão intraocular de:

- Pacientes com hipertensão ocular;
- Pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto;
- Pacientes afácicos com glaucoma;
- Alguns pacientes com glaucoma secundário;
- Pacientes com ângulos estreitos e histórico de fechamento de ângulo estreito espontâneo ou induzido iatrogenicamente no olho contralateral, no qual é necessária a redução da pressão intraocular (veja item “5. Advertências e precauções”).

Este medicamento também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucomatosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, maleato de timolol geralmente foi eficaz em mais pacientes e produziu efeitos adversos menos graves e em menor quantidade que a pilocarpina ou a epinefrina.

A exemplo do que ocorre com o uso de outros medicamentos antiglaucomatosos, foi relatada diminuição da resposta a maleato de timolol por alguns pacientes após tratamento prolongado. Contudo, em estudos clínicos, nos quais 164 pacientes foram observados durante pelo menos três anos, não foi registrada diferença significativa na pressão intraocular média após a estabilização inicial. Maleato de timolol também foi administrado a pacientes com glaucoma que usavam lentes de contato duras convencionais e foi, geralmente, bem tolerado.

Maleato de timolol não foi estudado em pacientes que utilizam lentes feitas de materiais diferentes do polimetilmetacrilato.

Em estudos multiclínicos controlados, incluindo pacientes com pressões intraoculares não tratadas > 22 mmHg, maleato de timolol 0,25% ou 0,5%, administrado duas vezes ao dia, causou maior redução da pressão intraocular do que a administração de solução de pilocarpina a 1%, 2%, 3% ou 4%, 4 vezes ao dia, ou de solução de cloridrato de epinefrina a 0,5%, 1% ou 2%, administrada duas vezes ao dia.

Nos estudos multiclínicos que compararam maleato de timolol com a pilocarpina, 61% dos pacientes tratados com maleato de timolol apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22 mmHg em comparação com 32% dos pacientes tratados com a pilocarpina.

Para os pacientes que completaram esses estudos, a redução média da pressão no final do estudo, em relação ao período pré-tratamento, foi de 30,7% para os pacientes tratados com maleato de timolol e de 21,7% para os pacientes tratados com pilocarpina.

Nos estudos multiclínicos que compararam o maleato de timolol com a epinefrina, 69% dos pacientes tratados com maleato de timolol apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22 mmHg em comparação com 42% dos pacientes tratados com epinefrina. Para os pacientes que completaram esses estudos, a redução média da pressão ao final do estudo em relação ao período

pré-tratamento, foi de 33,2% para os pacientes tratados com maleato de timolol e de 28,1% para os pacientes tratados com epinefrina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevadas e normal, associadas ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco importante na patogênese da perda do campo visual glaucomatoso. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico.

A ação do maleato de timolol geralmente tem início rápido, ocorrendo aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho. A redução máxima da pressão intraocular ocorre no período de uma a duas horas. Uma redução significativa é mantida por até 24 horas com maleato de timolol solução oftálmica 0,25% ou 0,5%. A duração prolongada dessa ação permite o controle da pressão intraocular durante as horas normais de sono. Repetidas observações, no decorrer do período de três anos, indicam que o efeito redutor da pressão intraocular do maleato de timolol é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do maleato de timolol ainda não está claramente estabelecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada à redução na formação do humor aquoso.

Entretanto, em alguns estudos, foi também observado ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Ao contrário dos mióticos, este medicamento reduz a pressão intraocular com pouco ou nenhum efeito na acomodação ou no tamanho pupilar.

Portanto, as alterações da acuidade visual em decorrência de acomodação aumentada são incomuns; visão turva ou embaçada e cegueira noturna produzidas pelos mióticos não são evidentes. Além disso, em pacientes com catarata, a incapacidade de ver ao redor das opacidades lenticulares quando a pupila está contraída por mióticos é evitada. Quando o tratamento com mióticos for trocado por maleato de timolol, pode ser necessário avaliar a acuidade visual assim que os efeitos dos mióticos tiverem desaparecido.

Farmacologia Clínica

Mecanismo de ação

O maleato de timolol é um agente bloqueador não seletivo de receptor beta-adrenérgico, que não apresenta atividades simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativas. O maleato de timolol combina-se de forma reversível com uma parte da membrana celular, o receptor beta-adrenérgico, inibindo assim a resposta biológica usual que ocorreria com o

estímulo desse receptor. Esse antagonismo competitivo específico bloqueia o estímulo dos receptores beta-adrenérgicos pelas catecolaminas, apresentando atividade de estímulo beta-adrenérgico (agonista), quer se origine de uma fonte endógena ou exógena. A reversão desse bloqueio pode ser conseguida pelo aumento da concentração do agonista, que irá restaurar a resposta biológica usual.

Farmacocinética

Em um estudo de concentração plasmática do fármaco realizado em seis indivíduos, determinou-se a exposição sistêmica ao timolol após administração de maleato de timolol 0,5% duas vezes ao dia. A média de concentração plasmática máxima após a administração matinal foi de 0,46 ng/mL e após administração vespertina foi de 0,35 ng/mL.

Farmacodinâmica

O bloqueio do receptor beta-adrenérgico reduz o débito cardíaco tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com doença cardíaca. Em pacientes com comprometimento grave da função miocárdica, o bloqueio do receptor beta-adrenérgico pode inibir o efeito estimulatório do sistema nervoso simpático, necessário para manter a função cardíaca adequada.

O bloqueio do receptor beta-adrenérgico dos brônquios e bronquíolos resulta em aumento da resistência das vias aéreas, decorrente da não reação da atividade parassimpática. Esse efeito em pacientes com asma ou outras condições broncoespásticas é potencialmente perigoso.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- Doença reativa das vias aéreas, asma brônquica (ou histórico de asma brônquica) ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- Bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;
- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros medicamentos de uso tópico oftálmico, maleato de timolol pode ser absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas que podem ocorrer após a administração sistêmica de bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer após administração tópica.

Reações cardiorrespiratórias

A insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com maleato de timolol. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser observados para sinais de deterioração destas doenças, e a frequência do pulso deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de 1º grau.

Reações respiratórias e cardíacas, inclusive morte por broncoespasmo de pacientes com asma, e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração de maleato de timolol.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), maleato de timolol deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Problemas vasculares

Pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus*

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente àqueles com diabetes instável) que estão recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Mascaramento da tireotoxicose

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser gerenciados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente beta-adrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tireoide.

Anestesia cirúrgica

A necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja item “10. Superdose”).

Outros

Pacientes em tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos por via sistêmica e que estejam em tratamento com maleato de timolol devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo, seja na pressão intraocular ou nos conhecidos efeitos sistêmicos do bloqueio beta-adrenérgico. Não se recomenda o uso tópico de dois bloqueadores beta-adrenérgicos.

Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo. Isso requer a constrição da pupila com um miótico. Maleato de timolol tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando maleato de timolol for utilizado para reduzir a pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma de ângulo fechado, deverá ser administrado em associação com um miótico e não isoladamente.

Houve relato de descolamento da coróide com a administração de terapia supressora do humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Este medicamento contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, maleato de timolol não deve ser aplicado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e devem ser recolocadas somente quinze minutos após a aplicação.

Risco de reação anafilática

Enquanto estiverem tomando betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou de reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais responsivos às estimulações repetidas com tais alérgenos, tanto por estimulações acidentais, como para fins diagnósticos ou terapêuticos. Esses pacientes podem não responder a doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafilactoides.

Gravidez e amamentação:

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não foi estudado na gravidez humana. O uso de maleato de timolol exige que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos.

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

O timolol é detectável no leite humano. Em razão do potencial para causar reações adversas graves em bebês, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.

Pacientes pediátricos

O uso de maleato de timolol não é recomendado em crianças abaixo de 2 anos de idade. Deve ser usado com cuidado no tratamento de crianças acima de 2 anos de idade.

A dose usual inicial é de uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s) a cada 12 horas.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade).

Este medicamento pode causar doping.

Dirigir veículos e operar máquinas: existem efeitos adversos associados ao uso deste produto que podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas (veja item “9. Reações adversas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora maleato de timolol usado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midríase resultante da terapia concomitante com maleato de timolol e epinefrina.

Houve relato de bloqueio beta-adrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento combinado com inibidores do CYP2D6 (como quinidina, SSRIs) e timolol.

É possível que ocorram efeitos aditivos e desenvolvimento de hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando maleato de timolol for administrado juntamente com um bloqueador dos canais de cálcio oral, medicamentos depletors de catecolaminas, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou agentes betabloqueadores.

Os betabloqueadores orais podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ser provocada pela retirada da clonidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: solução incolor, límpida e livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

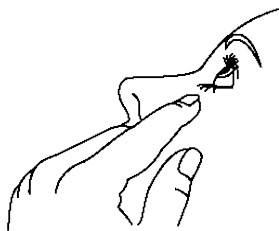
Instruções de uso:

Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). Ela pode ficar contaminada com bactérias que podem causar infecções oculares levando a lesões graves dos olhos, até mesmo perda da visão. A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, certifique-se de que o lacre de segurança está intacto. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.

2. Para abrir o frasco, gire a tampa. **NÃO AGITAR ANTES DE USAR.**

3. Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho.

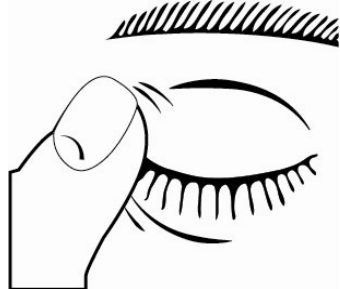


4. Inverta o frasco, pressionando-o levemente com o dedo polegar ou indicador, até que uma única gota seja dispensada no olho, como orientado pelo seu médico.

NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

5. Após o uso de maleato de timolol, pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter maleato de timolol no seu olho.



NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

6. Repita os passos 3 e 4 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

7. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.

8. A ponta gotejadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, **NÃO** alargue o furo da ponta gotejadora.

9. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de maleato de timolol no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial usual é uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s), 2 vezes ao dia.

Se necessário, pode ser instituída terapia concomitante com outros agentes redutores da pressão intraocular e maleato de timolol. O uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos não é recomendado (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em alguns pacientes, a redução da pressão intraocular provocada pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para se estabilizar; portanto, a avaliação da resposta deverá incluir a determinação da pressão intraocular após aproximadamente 4 semanas de tratamento com maleato de timolol. Se a pressão intraocular se mantiver em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser colocados em um esquema terapêutico de dose única diária.

Quando se utiliza a oclusão nasolacrimal ou se fecha as pálpebras, durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isto pode resultar num aumento da atividade local.

Como transferir pacientes de outras terapias

Quando um paciente é transferido de uma terapia com outro agente betabloqueador oftálmico tópico, esse agente deve ser interrompido após a dose diária e a terapia com maleato de timolol deve ser iniciada no dia seguinte, com uma gota de maleato de timolol no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

Quando um paciente é transferido de uma monoterapia com agente antiglaucomatoso que não seja um betabloqueador, deve-se continuar o uso do medicamento e acrescentar uma gota de maleato de timolol em cada olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. No dia seguinte, interrompa completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado e continue com maleato de timolol.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Maleato de timolol é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com maleato de timolol ou outras formulações de maleato de timolol, tanto em estudos clínicos como após a comercialização do medicamento:

Sentidos: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo queimação e pontadas, conjuntivite, blefarite, ceratite, diminuição da sensibilidade corneana, ressecamento dos olhos. Distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em alguns casos, decorrente da retirada da terapia miótica), diplopia, ptose, descolamento da coróide após cirurgia de filtração e zumbido no ouvido (veja 5. Advertências e precauções).

Cardiovasculares: bradicardia, arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação, parada cardíaca, edema, claudicação, fenômeno de Raynaud e mãos e pés frios.

Respiratório: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença bronco espástica preexistente), insuficiência respiratória, dispneia e tosse.

Corpo como um todo: cefaleia, astenia, fadiga e dor torácica.

Pele: alopecia, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase.

Hipersensibilidade: sinais e sintomas de reações alérgicas, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, erupção cutânea localizada ou generalizada.

Sistema nervoso/psiquiátrico: tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda da memória, agravamento dos sinais e sintomas de *Myasthenia gravis* e parestesia.

Digestivo: náusea, diarreia, dispepsia, boca seca e dor abdominal.

Geniturinário: diminuição da libido, doença de Peyronie e disfunção sexual.

Imunológico: lúpus eritematoso sistêmico.

Musculoesquelético: mialgia.

Efeitos adversos potenciais

Os efeitos adversos relatados na experiência clínica com o maleato de timolol oral sistêmico podem ser considerados efeitos adversos potenciais do maleato de timolol oftálmico.

Também foram relatados efeitos adversos cuja relação causal com a terapia com maleato de timolol não foi estabelecida: edema macular cistoide afático, congestão nasal, anorexia, efeitos no SNC (por exemplo, alterações comportamentais, incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopenfigoide.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com maleato de timolol que resultaram em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispneia, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

- (1) Lavagem gástrica: caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.
- (2) Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina EV, 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 uso de marcapasso cardíaco.
- (3) Hipotensão: usar agentes simpatomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Há relatos de que, nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon foi útil.
- (4) Broncoespasmo: usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.
- (5) Insuficiência cardíaca aguda: deve-se instituir imediatamente a terapia convencional com digitálicos, diuréticos e oxigênio. Nos casos refratários, recomenda-se o uso de aminofilina intravenosa; há relatos de que, se necessária, a administração subsequente de cloridrato de glucagon é útil.
- (6) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0615

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo – SP

Ou

Embalado (embalagem secundária) por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2022	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	10/06/2022	4281199/22-6	11010 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Oftálmica 5 mg (0,5%)
10/08/2021	3132121/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Oftálmica 5 mg (0,5%)
28/05/2019	0474479/19-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2018	1198990/18-4	1959 – GENÉRICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	28/01/2019	VP III – DIZERES LEGAIS VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Oftálmica 5 mg/ml (0,5%)
29/09/2014	0810355/14-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Solução Oftálmica 5 mg/ml (0,5%)