

TIMOPTOL[®]
(maleato de timolol), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Solução oftálmica

0,5%



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TIMOPTOL® (maleato de timolol), MSD

APRESENTAÇÕES

TIMOPTOL® é apresentado em frasco com 5 mL de solução oftálmica estéril a 0,5%.

PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de TIMOPTOL® 0,5% contém 5 mg de timolol como ingrediente ativo (equivalente a 6,8 mg de maleato de timolol).

Excipientes: fosfato de sódio monobásico diidratado, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, hidróxido de sódio e água para injetáveis. Cloreto de benzalcônio 0,01% é adicionado como conservante.

Cada mililitro (mL) de TIMOPTOL® contém aproximadamente 30 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,17 mg de timolol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TIMOPTOL® 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 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® 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. TIMOPTOL® também foi administrado a pacientes com glaucoma que usavam lentes de contato duras convencionais e foi, geralmente, bem tolerado.

TIMOPTOL® 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, TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® com a pilocarpina, 61% dos pacientes tratados com TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® e de 21,7% para os pacientes tratados com pilocarpina.

Nos estudos multiclínicos que compararam o TIMOPTOL® com a epinefrina, 69% dos pacientes tratados com TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® e de 28,1% para os pacientes tratados com epinefrina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do TIMOPTOL® 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, TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL®, 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 originem 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 TIMOPTOL® 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

TIMOPTOL® 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 grau, 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, TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL®. 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 TIMOPTOL®.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), TIMOPTOL® 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 àqueles 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 tireoide.

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

Pacientes em tratamento com bloqueadores betadrenérgicos por via sistêmica e que estejam em tratamento com TIMOPTOL® 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. TIMOPTOL® tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando TIMOPTOL® 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.

TIMOPTOL® contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, TIMOPTOL® 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 C

TIMOPTOL® não foi estudado na gravidez humana. O uso de TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® 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 TIMOPTOL® 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 e 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 TIMOPTOL[®] usado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midriase resultante da terapia concomitante com TIMOPTOL[®] 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 TIMOPTOL[®] 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

Mantenha o frasco fechado, em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e protegido da luz.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Após aberto, válido por 28 dias.

Aparência: TIMOPTOL[®] é uma solução oftálmica límpida, incolor a levemente amarelada.

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). A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco fora do contato com qualquer superfície.

1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, o paciente deve certificar-se de que a fita de segurança, localizada na parte frontal do frasco, está intacta. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.

Setas para abrir ►

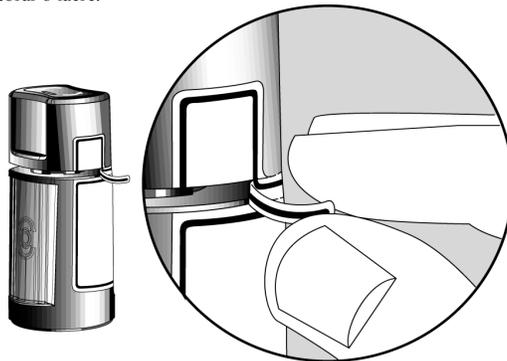
Fita de Segurança ►



2. Retire a fita de segurança para quebrar o lacre.

Espaço ►

Área para apertar com o dedo ►

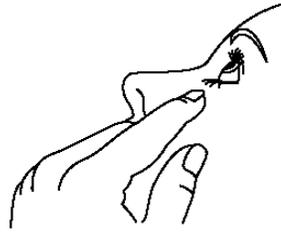


3. Para abrir o frasco, gire a tampa na direção indicada pelas setas. **NÃO AGITAR ANTES DE USAR.** Não puxe a tampa diretamente para cima, afastando-a do frasco, pois isso pode fazer com que o dispensador não funcione corretamente.

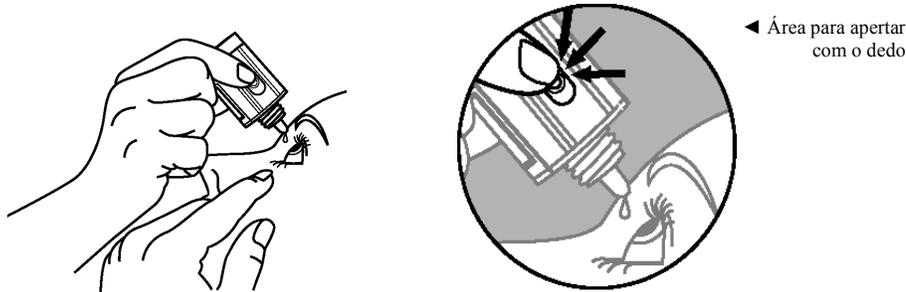
Área para apertar com o dedo ►



4. Para aplicar o medicamento, o paciente deve inclinar a cabeça para trás e puxar levemente a pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a pálpebra e o olho.



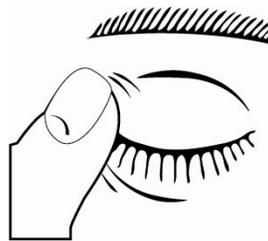
5. Inverta o frasco, pressionando-o levemente com o dedo polegar ou indicador sobre a "área para apertar com o dedo", como demonstrado na figura a seguir, até que uma única gota seja dispensada no olho, como orientado pelo seu médico.



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.

6. Após o uso de TIMOPTOL[®], pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter TIMOPTOL[®] no seu olho.



7. Se tiver dificuldade para aplicar o medicamento depois de abrir o frasco pela primeira vez, recoloque a tampa no frasco, aperte-a (NÃO APERTE COM FORÇA) e, a seguir, retire-a, girando a tampa na direção oposta ao indicado pelas setas no topo da tampa. NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

8. Repita os passos 4 e 5 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.

9. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco. Para fechamento apropriado, a seta no lado esquerdo da tampa deve estar alinhada com a seta do lado esquerdo do rótulo do frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.

10. A ponta gotejadora foi desenhada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta.

11. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de TIMOPTOL[®] 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 TIMOPTOL[®] 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 TIMOPTOL[®]. O uso de dois agentes bloqueadores betadrenérgicos não é recomendado (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em alguns pacientes, a redução da pressão intraocular provocada pelo TIMOPTOL[®] 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 TIMOPTOL[®]. 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 TIMOPTOL[®] deve ser iniciada no dia seguinte, com uma gota de TIMOPTOL[®] 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 TIMOPTOL® em cada olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. No dia seguinte, interrompa completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado e continue com TIMOPTOL®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

TIMOPTOL® é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com TIMOPTOL® 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 broncoespástica preexistente), insuficiência respiratória, dispneia e tosse.

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

Pele: alopecia, erupção cutânea psoriforme 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 *Miastenia 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 TIMOPTOL® 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com TIMOPTOL® 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.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0032

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:

Laboratories Merck Sharp & Dohme Chibret
Clermont-Ferrand, França

Venda sob prescrição médica.

TIMOPTOL_BU04_092012_VPS



Anexo B

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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0510310/14-0	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	1 FRASCO COM 5 ML
		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	1 FRASCO COM 5 ML

TIMOPTOL-XE[®]
(maleato de timolol), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Solução gel oftálmica

0,5%



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TIMOPTOL-XE® (maleato de timolol), MSD

APRESENTAÇÕES

TIMOPTOL-XE® é apresentado em frasco com 5 mL de solução gel oftálmica estéril a 0,5%.

PARA APLICAÇÃO TÓPICA NO OLHO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de TIMOPTOL-XE® 0,5% contém 5 mg de timolol como ingrediente ativo (equivalente a 6,8 mg de maleato de timolol).

Excipientes: gelrita, trometamol, manitol e água para injetáveis. Brometo de benzalcônio 0,012% é adicionado como conservante.

Cada mL de TIMOPTOL-XE® contém aproximadamente 19 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,26 mg de timolol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TIMOPTOL-XE® é indicado para a redução da pressão intraocular elevada em:

- pacientes com hipertensão ocular;
- pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto;
- pacientes afácicos com glaucoma;
- alguns pacientes com glaucoma secundário;
- pacientes com ângulo estreito 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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

TIMOPTOL-XE®

Em estudos multicêntricos, duplos-mascarados, controlados com medicação ativa e de grupos paralelos que envolveram pacientes com pressão intraocular elevada, não tratada, maior que 22 mmHg em um ou ambos olhos, TIMOPTOL-XE® 0,25% e 0,5% administrado uma vez ao dia apresentou efeito redutor da pressão intraocular equivalente ao da mesma concentração de TIMOPTOL® administrado duas vezes ao dia (veja tabela abaixo).

Para os cinco estudos comparativos independentes listados na tabela abaixo, o critério de admissão foi pressão intraocular \geq 22 mmHg em um ou ambos os olhos, após um período de washout de uma semana para a maioria dos medicamentos antiglaucomatosos e de até três semanas para antagonistas betadrenérgicos. A posologia utilizada foi uma gota de TIMOPTOL-XE® em cada olho afetado uma vez ao dia versus uma gota de TIMOPTOL® em cada olho afetado duas vezes ao dia.

Alteração média na pressão intraocular (mmHg) no vale (imediatamente antes da dose matinal) na semana final do estudo duplo-mascarado, em relação ao período basal			
Concentração	TIMOPTOL-XE® (n)	TIMOPTOL® (n)	Semana
0,25%	-5,8 (94)	-5,9 (96)	12
0,25%	-6,0 (74)	-5,9 (73)	12
0,50%	-8,3 (110)*	-8,2 (111)*	12
0,50%	-5,6 (189)	-6,3 (94)	24
0,50%	-6,4 (212)	-6,1 (109)	24

* A pressão intraocular no período basal estava elevada em comparação com os outros estudos em razão da pressão intraocular mais alta entre os pacientes com glaucoma pseudoesfoliativo.

Em um estudo das concentrações plasmáticas de timolol, a exposição sistêmica ao timolol foi menor quando voluntários sadios receberam TIMOPTOL-XE® 0,5% uma vez ao dia do que quando receberam TIMOPTOL® 0,5% duas vezes ao dia.

Em três estudos clínicos comparativos com TIMOPTOL® administrado duas vezes ao dia, TIMOPTOL-XE® administrado uma vez ao dia reduziu menos a frequência cardíaca média e causou menos bradicardia (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). No vale (24 horas após a dose de TIMOPTOL-XE®, 12 horas após a dose de TIMOPTOL®), a redução média na frequência cardíaca foi de 0,8 batimento/minuto para TIMOPTOL-XE® e de 3,6 batimentos/minuto para TIMOPTOL®, enquanto duas horas após a dose a redução média foi comparável (3,8 batimentos/minuto para TIMOPTOL-XE® e 5 batimentos/minuto para TIMOPTOL®).

TIMOPTOL®

Os seguintes dados de estudos clínicos de TIMOPTOL® estão incluídos para referência.

Em estudos multicêntricos controlados em pacientes com pressão intraocular não tratada \geq 22 mmHg, TIMOPTOL® 0,25% ou 0,5% administrado 2 vezes ao dia reduziu mais a pressão intraocular do que a administração 4 vezes ao dia de solução de pilocarpina a 1%, 2%, 3% ou 4% ou de solução de cloridrato de epinefrina a 0,5%, 1% ou 2% administrada 2 vezes ao dia.

Nos estudos multicêntricos que compararam TIMOPTOL® com a pilocarpina, 61% dos pacientes que receberam TIMOPTOL® apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22 mmHg em comparação com 32% dos pacientes que receberam pilocarpina.

Dentre os pacientes que completaram esses estudos, a redução média na pressão no final do estudo em relação ao período pré-tratamento foi de 30,7% para os pacientes que receberam TIMOPTOL® e de 21,7% para os pacientes que receberam pilocarpina.

Nos estudos multicêntricos que compararam TIMOPTOL® e epinefrina, 69% dos pacientes que receberam TIMOPTOL® apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22 mmHg em comparação com 42% dos pacientes que receberam epinefrina. Para os pacientes que



completaram esses estudos, a redução média na pressão no final do estudo em relação ao período pré-tratamento foi de 33,2% para os pacientes que receberam TIMOPTOL® e de 28,1% para os pacientes que receberam epinefrina.

Agentes bloqueadores betadrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ser desencadeada pela retirada da clonidina. Se os dois fármacos forem administrados concomitantemente, o agente bloqueador betadrenérgico deve ser retirado vários dias antes da retirada gradual da clonidina. Se a clonidina for substituída por uma terapia betabloqueadora, a introdução do agente bloqueador betadrenérgico deve ser postergada vários dias após a interrupção da administração da clonidina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TIMOPTOL-XE® reduz a pressão intraocular elevada e normal, associada ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é fator de risco importante na patogênese da perda de campo visual glaucomatoso. Quanto mais elevada a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico. O início de ação de TIMOPTOL-XE® em geral é rápido, ocorre aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho. A redução máxima da pressão intraocular com TIMOPTOL-XE® ocorre em duas a quatro horas. Uma redução significativa se manteve por até 24 horas com a solução oftálmica de TIMOPTOL-XE® 0,25% ou 0,5%. Essa duração prolongada da ação permite o controle da pressão intraocular durante as horas usuais de sono. Repetidas observações no decorrer do período de três anos indicam que o efeito redutor da pressão intraocular do TIMOPTOL-XE® é bem mantido.

O maleato de timolol é um bloqueador não seletivo dos receptores betadrenérgicos e não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativa. O mecanismo preciso da ação redutora da pressão intraocular do TIMOPTOL-XE® não está claramente estabelecido. Um estudo com fluoresceína e estudos tonográficos indicam que sua ação predominante pode 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, o maleato de timolol reduz a pressão intraocular com pouco ou nenhum efeito na acomodação ou no tamanho pupilar. Portanto, alterações na acuidade visual em decorrência de acomodação aumentada são incomuns e a visão turva ou embaçada e cegueira noturna causadas pelos mióticos não são evidentes. Além disso, em pacientes com catarata, a incapacidade de ver ao redor das opacidades do cristalino quando a pupila está contraída por mióticos é evitada. Quando o tratamento com mióticos for trocado por TIMOPTOL-XE®, pode ser necessário avaliar a acuidade visual depois que os efeitos dos mióticos tiverem cessado.

Mecanismo de Ação

O maleato de timolol combina-se de forma reversível com uma parte da membrana celular, o receptorbetadrenérgico, inibindo assim a resposta biológica usual que ocorreria com a estimulação desse receptor. Este antagonismo competitivo específico bloqueia a estimulação dos receptores betadrenérgicos por catecolaminas com atividade betadrenérgica (agonista), quer se origem de fonte endógena ou exógena. A reversão desse bloqueio pode ser obtida pelo aumento da concentração do agonista, que irá restaurar a resposta biológica usual.

Farmacocinética

Em um estudo de concentração plasmática do fármaco, em seis indivíduos, determinou-se a exposição sistêmica ao timolol após administração uma vez ao dia, pela manhã, de TIMOPTOL® a 0,5%. A concentração plasmática média máxima após essa dose matinal foi de 0,28 ng/mL.

Farmacodinâmica

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

O bloqueio do receptor betadrenérgico nos brônquios e bronquíolos resulta em aumento da resistência das vias aéreas pela ausência de oposição à atividade parassimpática. Esse efeito, em pacientes com asma ou outras afecções broncoespásticas, é potencialmente perigoso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TIMOPTOL-XE® 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 deste produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exemplo de outros medicamentos de uso tópico oftálmico, TIMOPTOL-XE® pode ser absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas que podem ocorrer após a administração sistêmica de bloqueadores betadrenérgicos podem ocorrer após administração tópica.

Este medicamento pode causar doping.

Reações cardiorrespiratórias: a insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com TIMOPTOL-XE®. 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 monitorada.

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

Foram relatadas complicações respiratórias, incluindo morte por broncoespasmo de pacientes com asma e complicações cardíacas, incluindo raramente morte associada à insuficiência cardíaca, após a administração de um agente bloqueadorbetadrenérgico. Essas são complicações potenciais do tratamento com TIMOPTOL-XE®.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve/moderada, TIMOPTOL-XE® deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

Distúrbios vasculares: pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas severas (ex. formas severas 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 àqueles 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 tireoide.

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 adrnérgicos (veja "10. SUPERDOSE")



Outros: pacientes que já estão em tratamento com um agente bloqueador betadrenérgico por via oral e aos quais é administrado TIMOPTOL-XE® devem ser observados quanto a potencial efeito aditivo, seja na pressão intraocular ou nos conhecidos efeitos sistêmicos dos bloqueadores betadrenérgicos. O uso de dois bloqueadores betadrenérgicos não é recomendado.

O objetivo imediato do tratamento em pacientes com glaucoma de ângulo fechado é reabrir o ângulo. Isso requer a constrição da pupila com um miótico. O maleato de timolol tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando TIMOPTOL-XE® for usado para reduzir a pressão intraocular elevada, em casos de glaucoma de ângulo fechado, deverá ser utilizado 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.

TIMOPTOL-XE® não foi estudado em pacientes que utilizam lentes de contato. Em um estudo clínico, o tempo necessário para eliminar 50% da solução gel dos olhos foi de até 30 minutos.

Risco de reação anafilática: enquanto estiverem recebendo agentes betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais reativos a exposições repetidas a esses alérgenos, sejam elas acidentais, para diagnóstico ou terapêuticas. Tais pacientes podem não ser responsivos às doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafiláticas.

Gravidez: categoria de risco C.

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

TIMOPTOL-XE® não foi estudado na gravidez humana. O uso de TIMOPTOL-XE® requer que os benefícios previstos sejam contrapostos aos possíveis riscos.

Nutrízes: o timolol é detectável no leite materno. Em razão do potencial de reações adversas graves de TIMOPTOL-XE® em lactentes, deve-se decidir entre interromper ou não a amamentação ou o uso do medicamento, considerando a importância do medicamento para a mãe.

Uso pediátrico: a solução oftálmica de maleato de timolol mostrou ser eficaz e bem tolerada em crianças, contudo a formulação de TIMOPTOL-XE® não foi estudada no grupo pediátrico.

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

Dirigir ou operar máquinas: a visão pode ficar embaçada temporariamente de 30 segundos a 5 minutos imediatamente após o uso de TIMOPTOL-XE®. Oriente o paciente a certificar-se de que está com a visão normal antes de dirigir ou operar máquinas. Existem outros efeitos adversos associados a este medicamento que podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora o maleato de timolol isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito no tamanho da pupila, foi relatada, ocasionalmente, midríase resultante de terapia concomitante com epinefrina. Existe o potencial para midríase resultante da terapia concomitante de TIMOPTOL-XE® e epinefrina.

Existe o potencial de efeitos aditivos e a ocorrência de hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando TIMOPTOL-XE® é administrado com um bloqueador do canal de cálcio, com medicamentos depletors de catecolamina, antiarrítmicos, parasimpatomiméticos ou outros bloqueadores betadrenérgicos.

Agentes bloqueadores betadrenérgicos orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ser desencadeada pela retirada da clonidina.

Recomenda-se estrita observação do paciente quando se administra um betabloqueador a pacientes que estejam recebendo medicações depletoras de catecolaminas, tais como reserpina, em razão de possíveis efeitos aditivos e ocorrência de hipotensão e/ou bradicardia acentuada, que pode resultar em vertigem, síncope ou hipotensão postural.

Podem potencialmente ocorrer hipotensão, distúrbios da condução atrioventricular (AV) e insuficiência ventricular esquerda em pacientes que estejam recebendo agentes betabloqueadores, quando se adiciona ao tratamento um bloqueador dos canais de cálcio por via oral. A natureza de qualquer efeito adverso cardiovascular tende a depender do tipo de bloqueador de canal de cálcio utilizado. Os derivados da diidropiridina, tal como a nifedipina, podem levar à hipotensão, enquanto verapamil ou diltiazem têm maior propensão para distúrbios da condução AV ou insuficiência ventricular esquerda, quando usados com betabloqueadores.

O uso concomitante de agentes bloqueadores betadrenérgicos e digitálicos com diltiazem ou verapamil pode ter efeitos aditivos no prolongamento do tempo de condução AV.

Os antagonistas de canal de cálcio por via oral podem ser utilizados em combinação com agentes bloqueadores betadrenérgicos quando a função cardíaca for normal, mas deve-se evitar o seu uso em pacientes com função cardíaca diminuída.

Os bloqueadores dos canais de cálcio por via intravenosa devem ser utilizados com cautela por pacientes que recebem agentes bloqueadores betadrenérgicos.

Foi relatado bloqueio betadrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento combinado com inibidores da isoenzima CYP 2D6 do citocromo P450 (ex. quinidina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina) e timolol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha o frasco fechado, protegido da luz e em temperatura entre 15 e 30°C. Evitar congelar.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Após aberto, válido por 4 semanas.

Aparência: TIMOPTOL-XE® é uma solução oftálmica aquosa estéril incolor a quase incolor, levemente turva e levemente viscosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

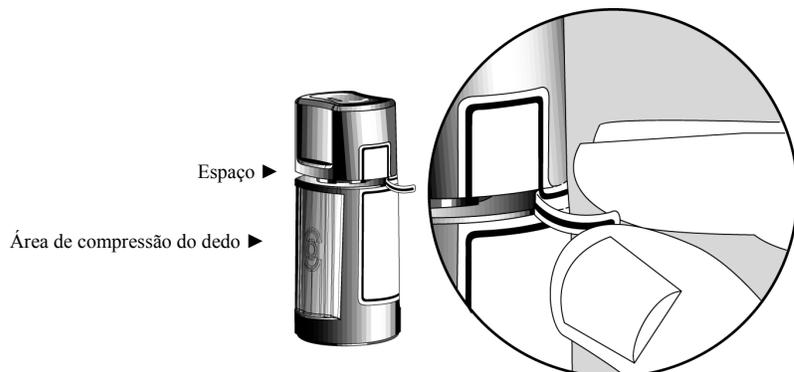
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso:

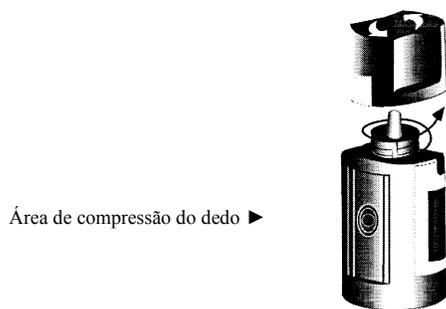
1. Antes de utilizar a medicação pela primeira vez, o paciente deve certificar-se de que a fita de segurança na parte frontal do frasco está intacta. A existência de um espaço entre o frasco e a tampa é normal quando o frasco ainda não foi aberto.



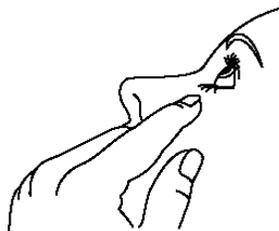
2. A fita de segurança deve ser rompida para quebrar o lacre.



3. O frasco deve ser invertido e agitado apenas UMA VEZ antes de utilizar (não é necessário agitar o frasco mais de uma vez).
4. Para abrir o frasco, deve-se desenroscar a tampa girando-a no sentido indicado pelas setas no alto da tampa. Quando abrir o frasco pela primeira vez, a tampa não deve ser puxada diretamente para cima, afastando-a do frasco. Se a tampa for puxada diretamente para cima, o dispensador não funcionará corretamente.



5. Para aplicar o medicamento, o paciente deve inclinar a cabeça para trás e puxar levemente a pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a pálpebra e o olho.



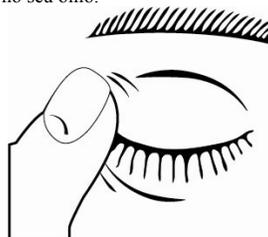
6. O frasco deve ser invertido e pressionado levemente com o dedão ou o dedo indicador sobre a “área de compressão do dedo” (conforme indicado) até que uma única gota seja dispensada no olho, conforme a prescrição médica.



NÃO TOCAR 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. Danos graves aos olhos e subsequente perda da visão podem resultar do uso de medicamentos oftálmicos contaminados. Caso o paciente desenvolva infecção ocular ou ache que o medicamento possa estar contaminado, deve contatar o médico imediatamente.

7. Após o uso de TIMOPTOL-XE[®], pressionar com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter TIMOPTOL-XE[®] no seu olho.



8. Se o paciente tiver dificuldade para dispensar o medicamento após aberto pela primeira vez, ele deve recolocar a tampa no frasco, apertá-la (NÃO APERTAR DEMAIS) e então removê-la, girando a tampa na direção oposta, como indicado pelas setas no topo da tampa.

9. Repetir os passos 4 e 5 no outro olho, se a prescrição for usar o medicamento nos dois olhos.

10. A tampa deve ser recolocada e rosqueada até que esteja tocando firmemente o frasco. A seta no lado esquerdo da tampa deve ser alinhada com a seta do lado esquerdo do rótulo do frasco para fechamento apropriado. A tampa não deve ser apertada demais, para não danificar o frasco e a tampa.

11. A ponta gotejadora foi projetada para fornecer uma única gota, portanto o furo da ponta gotejadora NÃO deve ser aumentado.

12. Após o uso de todas as doses, irá sobrar um pouco de TIMOPTOL-XE[®] no frasco - essa é uma quantidade extra de TIMOPTOL-XE[®]. O paciente já terá utilizado a quantidade de TIMOPTOL-XE[®] prescrita e não deve tentar remover o excesso de medicamento do frasco.

POSOLOGIA

A dose é de uma gota de TIMOPTOL-XE[®] no(s) olho(s) afetado(s), 1 vez ao dia.

O frasco fechado deve ser invertido e agitado uma vez antes de cada uso. Não é necessário agitar o frasco mais de uma vez.

Se necessário, pode ser instituído tratamento concomitante com outros agentes redutores da pressão intraocular e TIMOPTOL-XE[®]. O uso de dois agentes bloqueadores betadrenérgicos não é recomendado (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Outros medicamentos de aplicação tópica devem ser administrados pelo menos 10 minutos antes da administração de TIMOPTOL-XE[®].

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 o paciente de uma para outra medicação

Quando o tratamento de um paciente é alterado de TIMOPTOL[®] para TIMOPTOL-XE[®], TIMOPTOL[®] deve ser descontinuado após a dosagem apropriada em um dia e o tratamento com a mesma concentração de TIMOPTOL-XE[®] deve ser iniciado no dia seguinte.

Quando um paciente é transferido de outro agente bloqueador betadrenérgico oftálmico tópico, esse agente deve ser descontinuado após dosagem apropriada em um dia e o tratamento com TIMOPTOL-XE[®] deve ser iniciado no dia seguinte, com 1 gota de TIMOPTOL-XE[®] 0,5%, 1 vez ao dia.

Quando um paciente for transferido de um tratamento com um único agente antiglaucomatoso que não um agente bloqueadorbetadrenérgico, continue com esse agente e adicione 1 gota de TIMOPTOL-XE[®] 0,5% a cada um dos olhos afetados, conforme indicado. No dia seguinte, descontinue o agente antiglaucomatoso previamente utilizado e continue com TIMOPTOL-XE[®].

9. REAÇÕES ADVERSAS

TIMOPTOL-XE[®] é geralmente bem tolerado. As queixas mais frequentes relacionadas ao fármaco em estudos clínicos com TIMOPTOL-XE[®] foram visão temporariamente embaçada (6,0%), durante 30 segundos a 5 minutos após a instilação.

As seguintes experiências adversas (consideradas como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação) ocorreram com frequência de pelo menos 1% em estudos clínicos controlados com medicação ativa:

Oculares: queimação e ferroadas, hiperemia conjuntival, secreção, sensação de corpo estranho, prurido.

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas com a administração ocular desta formulação de maleato de timolol ou de outras, seja em estudos clínicos ou desde a comercialização:

Sentidos especiais: sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo conjuntivite, blefarite, ceratite e diminuição da sensibilidade corneana e ressecamento ocular. Distúrbios visuais, inclusive modificações na refração (em razão da retirada da terapia miótica em alguns casos), diplopia, ptose, descolamento da coroide após cirurgia de filtração (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) e zumbido.



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

Sistema respiratório: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com patologia broncoespásmica preexistente), insuficiência respiratória, dispneia e tosse.

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

Sistema tegumentar: alopecia, erupções na pele em forma de psoríase ou exacerbação da psoríase.

Hipersensibilidade: sinais e sintomas de reação alérgica, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, exantema local e generalizado.

Sistema nervoso/psiquiátrico: tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda de memória, parestesia.

Sistema neuromuscular: exacerbação nos sinais e sintomas de *miastenia gravis*.

Sistema digestivo: náuseas, diarreia, dispepsia, boca seca, dor abdominal.

Urogenital: redução da libido, doença de Peyronie, 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 o tratamento com maleato de timolol não foi estabelecida: edema macular cistoide afático, congestão nasal, anorexia, efeitos no SNC (por exemplo, alterações comportamentais, inclusive confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopenfigoide.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com TIMOPTOL-XE[®], que resultou em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispneia, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca (veja também **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

As seguintes medidas terapêuticas específicas devem ser consideradas:

- (1) Bradicardia sintomática: administrar sulfato de atropina por via intravenosa na dose de 0,25 a 2 mg para induzir bloqueio vagal. Se a bradicardia persistir, deve-se administrar cautelosamente cloridrato de isoproterenol endovenoso. Em casos refratários, deve-se considerar o implante de marcapasso cardíaco transvenoso.
- (2) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): administrar cloridrato de isoproterenol ou implantar marcapasso cardíaco transvenoso.
- (3) Hipotensão: usar agentes simpatomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon tem sido útil.
- (4) Insuficiência cardíaca aguda: terapia convencional com digitálicos, diuréticos e oxigênio deve ser instituída imediatamente. Para os casos refratários, sugere-se o uso de aminofilina intravenosa, seguido, se necessário, por cloridrato de glucagon, cuja utilidade tem sido relatada.
- (5) Broncoespasmo: administrar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar terapia adicional com aminofilina.

Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0032

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD On Line 0800-0122232

E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:

Laboratories Merck Sharp & Dohme Chibret
Clermont-Ferrand, França

Venda sob prescrição médica.

TIMOPTOL-XE_BU 04_092012_VPS



Anexo B

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
27/06/2014	0510310/14-0	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Adequação à RDC 47/09 e atualizações de informações dos itens: - VIA DE ADMINISTRAÇÃO - COMPOSIÇÃO - 1. INDICAÇÕES - 4. CONTRAINDICAÇÕES - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 6. INTERAÇÕES - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1 FRASCO COM 5 ML
		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	1 FRASCO COM 5 ML