

Antagonistas do cálcio orais podem ser utilizados em combinação com bloqueadores betadrenérgicos quando a função cardíaca for normal, mas devem ser evitados em pacientes com insuficiência cardíaca. Os bloqueadores dos canais de cálcio intravenosos devem ser utilizados com cautela em pacientes em tratamento com bloqueadores betadrenérgicos. O uso concomitante de bloqueadores betadrenérgicos e digitálicos com diltiazem ou verapamil pode acarretar efeitos aditivos no prolongamento do tempo de condução AV.

#### Reações adversas a medicamentos

O maleato de timolol é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com maleato de timolol ou outras formulações de maleato de timolol em estudos clínicos ou 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 e distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em razão da retirada da terapia miótica em alguns casos), diplopia, ptose, descolamento da coróide após cirurgia de filtração e zumbido no ouvido.

**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 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 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 e boca seca.

**Genit urinário:** diminuição da libido e doença de Peyronie.

**Imunológico:** lúpus eritematoso sistêmico.

#### 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 afáxico, 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 pseudopênfigide.

#### Superdosagem

Há relatos de superdose accidental com maleato de timolol que resultaram em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispnéia, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca. As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

**Lavagem gástrica:** caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.

**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.

**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.

**Broncoespasmo:** usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.

**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.

**Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau):** usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

#### Armazenagem

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. O número do lote e as datas de fabricação e validade estão impressos na embalagem do produto.

#### TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

#### DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.0235.0774  
Farm. Resp.: Dr. Ronaldo Caza de Dio  
CRF-SP nº 19.710

#### EMS S/A.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08  
Bairro Chácara Assay  
CEP 13186-901 - Hortolândia/SP  
CNPJ: 57.507.378/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

**SAC 0800-191914**  
[www.ems.com.br](http://www.ems.com.br)

089108

#### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

# maleato de timolol



#### FORMA FARMACÊUTICA, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica. Uso externo. Embalagem contendo frascos com 2 ml; 2,5 ml; 3 ml; 5 ml ou 10 ml.

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### USO OFTÁLMICO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada ml (30 gotas) de solução oftálmica 0,25% contém:

maleato de timolol<sup>1</sup>.....3,42 mg

veículo \*\* q.s.p.....1 ml

<sup>1</sup>equivalente a 2,5 mg de timolol.

\*\* fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, água para injeção.

Cada ml (30 gotas) de solução oftálmica 0,5% contém:

maleato de timolol<sup>1</sup>.....6,84 mg

veículo \*\* q.s.p.....1 ml

<sup>1</sup>equivalente a 5 mg de timolol.

\*\* fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, água para injeção.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

#### Ação esperada do medicamento

O maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevada e normal e apresenta início de ação geralmente rápido, aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho.

#### Indicações medicamentosas

O 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 afáxicos 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 Precauções).

O maleato de timolol também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucomatosa.

#### Riscos do medicamento

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou após seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. Informe ao seu médico o uso de qualquer medicamento antes do início ou durante o tratamento. O maleato de timolol é contraindicado para pacientes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico e para pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

#### Não há contraindicações relativas a faixas etárias.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

#### Modo de uso

Nunca use medicamento com prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

A posologia apropriada será recomendada pelo médico.

As soluções oftálmicas, se manuseadas inadequadamente, podem ser contaminadas por bactérias comuns que causam infecções oculares. Evite o contato da ponta do frasco com o olho afetado ou estruturas adjacentes. Pode ocorrer lesão grave do olho e até perda da visão com o uso de soluções contaminadas.

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

#### Reações adversas

Se ocorrer alguma sensação ou sintoma incomum, interrompa o uso de maleato de timolol e informe imediatamente o seu médico. Informe ao seu médico se você apresentar irritação ocular, incluindo queimação e pontadas, ressecamento e vermelhidão dos olhos ou alterações da visão tais como visão dupla. Além disso, os seguintes efeitos adversos podem ocorrer: zumbido, cefaleia, cansaço, tontura, insônia, pesadelos, perda da memória, formigamento, náusea, diarreia, distúrbios estomacais, ressecamento da boca, dor torácica, desmaio, palpitações, batimento cardíaco irregular, redução da frequência cardíaca, inchaço e esfriamento das mãos e dos pés, falta de ar, tosse, queda de cabelo, erupções na pele, coceira ou outros tipos de reações alérgicas mais graves e diminuição do desejo sexual.

Se você suspeitar que maleato de timolol está causando uma reação alérgica (por exemplo, erupções na pele ou vermelhidão e coceira no olho), pare de usá-lo e procure seu médico imediatamente. Consulte o seu médico para saber se você deve ou não continuar a utilizar maleato de timolol se tiver uma infecção ou sofrer um traumatismo ocular, se precisar submeter-se a uma cirurgia ocular ou se desenvolver uma reação ocular com aparecimento de sintomas novos ou piora de sintomas durante o tratamento.

Há relatos de ceratite bacteriana associada com o uso de frascos de dose múltipla de substâncias oftálmicas de uso tópico. Esses frascos foram contaminados inadvertidamente pelos pacientes que, na maioria dos casos, apresentavam doença corneana concomitante ou ruptura da superfície epitelial ocular. Pacientes que usam lentes de contato gelatinosas devem consultar seu médico antes de usar maleato de timolol. Existem efeitos adversos associados ao maleato de timolol que podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

BU-1436/ LAETUS 148



#### Conduta em caso de superdosagem

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, broncoespasmo e parada cardíaca. As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

**Lavagem gástrica:** caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.

**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.

**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.

**Broncoespasmo:** usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.

**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.

**Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau):** usar cloridrato de isoproterenol ou marcapasso cardíaco.

#### Cuidados de conservação

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O número do lote e as datas de fabricação e validade estão impressos na embalagem do produto.

#### TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### Características farmacológicas

O maleato de timolol é um bloqueador não seletivo dos receptores betadrenérgicos, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativa. O mecanismo preciso de ação redutora da pressão intraocular do maleato de timolol ainda não está claramente estabelecido, embora um estudo de fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada com formação redutora de humor aquoso. Entretanto, em alguns estudos, foi também observado ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Ao contrário dos mióticos, maleato de timolol 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 inconstantes; 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 lentículas 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.

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 antiglaucosmáticos, 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.

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

##### Resultados de eficácia

O maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevada e normal, associadas ou não com glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco importante na patogênese da perda de campo visual glaucomatoso. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico. O início de ação do maleato de timolol é geralmente 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. Significante redução é mantida por até 24 horas com maleato de timolol solução oftálmica a 0,25% ou a 0,5%. Essa duração prolongada de 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 maleato de timolol é bem mantido.

##### Indicações

O 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 afáquicos 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 Precauções).
- O maleato de timolol também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucosmática.

##### Contraindicações

O maleato de timolol é contraindicado para pacientes com:

- asma brônquica ou histórico de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;
- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

##### Modo de usar



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



2. Inverta o frasco, apertando-o com o dedo polegar ou indicador sobre a área de apertar com o dedo como demonstrado. Pressione levemente até que uma única gota seja dispensada no olho como orientado pelo seu médico.

**NÃO ENCOSTE SEU OLHO OU PÁLPEBRA NA PONTA DO GOTEJADOR.**

Repita os passos 1 e 2 com o outro olho se o seu médico assim instruiu para fazer.

Recoloque a tampa, rosqueando até que esta esteja tocando firmemente o frasco.

##### Posologia

Cada 1 ml da solução oftálmica corresponde a 30 gotas.

A dose inicial usual é uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. Se a resposta clínica não for adequada, a posologia pode ser modificada para uma gota de maleato de timolol 0,5% no(s) olho(s) afetado(s), duas 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 betadrenérgicos não é recomendado.

Em alguns pacientes, a redução da pressão intraocular provocada pelo maleato de timolol pode requerer algumas semanas para estabilizar-se; portanto, a avaliação da resposta deverá incluir determinação da pressão intraocular após aproximadamente quatro 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.

##### Como transferir pacientes de outras terapias

Quando um paciente for transferido de um tratamento com outro agente betabloqueador oftálmico tópico esse agente deve ser interrompido após a dose diária, e o tratamento com maleato de timolol deve ser iniciado no dia seguinte com uma gota de maleato de timolol 0,25% no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. Se a resposta clínica não for adequada, a dose pode ser aumentada para uma gota de maleato de timolol 0,5%, duas vezes ao dia. Quando o paciente é transferido de uma monoterapia com agente antiglaucosmático que não seja um betabloqueador, deve-se continuar o uso do medicamento e acrescentar uma gota de maleato de timolol 0,25% em cada olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. No dia seguinte, interromper completamente o agente antiglaucosmático previamente usado e continuar com maleato de timolol. Se for necessária uma dose mais alta de maleato de timolol, substitua por uma gota de maleato de timolol 0,5%, em cada olho afetado, duas vezes ao dia.

##### Uso em crianças

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

##### Advertências

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 administração sistêmica de bloqueadores betadrenérgicos podem ocorrer após administração tópica. A insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de dar início à terapia com maleato de timolol. Em pacientes com histórico de cardiopatia grave, deve-se observar sinais de insuficiência cardíaca e verificar a frequência do pulso. 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.

**Pacientes em tratamento com bloqueadores betadrenérgicos por via sistêmica e que estejam sendo tratados 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. Isto requer a constrição da pupila com um miótico. O 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. O conservante de maleato de timolol pode depositar-se em lentes de contato gelatinosas; assim, maleato de timolol não deve ser usado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e devem ser recolocadas somente quinze minutos depois da 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, sejam estimulações acidentais, para diagnóstico ou terapêuticas. Esses pacientes podem não responder a doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafiláticas.

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

**Nutrientes:** maleato de timolol é detectável no leite humano. Em razão do seu potencial para causar reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir interromper a amamentação ou interromper o uso do medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.

##### Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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

**Uso em crianças:** maleato de timolol não é recomendado para prematuros ou recém-nascidos.

##### Interações medicamentosas

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

Houve relato de bloqueio betadrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca) durante tratamento de combinação entre quinidina e timolol, possivelmente porque a quinidina inibe o metabolismo do timolol por meio da enzima CYP2D6 do citocromo P450.

É possível ocorrer hipotensão, distúrbios da condução atrioventricular (AV) e insuficiência ventricular esquerda quando um bloqueador dos canais de cálcio for adicionado a um esquema terapêutico contendo um betabloqueador. A natureza de qualquer efeito adverso cardiovascular tende a depender do tipo de bloqueador dos canais de cálcio utilizado. Os derivados da diidropiridina, como a nifedipina, podem causar hipotensão, ao passo que o verapamil ou o diltiazem são mais propensos a causar distúrbios da condução AV ou insuficiência ventricular esquerda quando utilizados com um betabloqueador.

Os betabloqueadores orais podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode ser provocada pela retirada da clonidina. Se os dois medicamentos forem administrados concomitantemente, o bloqueador betadrenérgico deverá ser descontinuado vários dias antes da descontinuação gradual da clonidina.

Se houver substituição da clonidina por um betabloqueador, a introdução dos bloqueadores betadrenérgicos deve ser postergada por vários dias após a interrupção da administração da clonidina.

Recomenda-se observação rigorosa dos pacientes em tratamento com depletores das catecolaminas, como a reserpina, ao se administrar um betabloqueador por causa de possíveis efeitos aditivos e ocorrência de hipotensão e/ou bradicardia acentuada, que podem causar vertigem, síncope ou hipotensão postural.

