

Nyolol® gel

maleato de timolol

1 mg/mL

Forma farmacêutica e apresentação

Gel oftálmico: frasco conta-gotas contendo 5 mL.

USO ADULTO**Composição**

Cada mL do gel contém: 1,37 mg de maleato de timolol (equivalente a 1,00 mg de timolol base); excipientes: cloreto de benzalcônio (conservante), carbopol, lisina monoidratada, álcool polivinílico, acetato triidratado de sódio, sorbitol e água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Nyolol gel tem como substância ativa o maleato de timolol que atua na redução da pressão intraocular nos casos de hipertensão ocular e glaucoma de ângulo aberto crônico.

Cuidados de armazenamento: Nyolol gel deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 – 8°C) e protegido da luz.

Prazo de validade: o prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilizar o produto após a data de validade. Não utilizar o produto por mais de 30 dias após a abertura do frasco.

Gravidez e lactação: Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Nyolol gel não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que os benefícios sejam superiores aos riscos. A substância ativa, maleato de timolol é absorvida pelo sistema circulatório e excretado no leite. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Nyolol gel.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O produto permanece estéril até que o lacre de fechamento seja rompido. Feche o frasco imediatamente após o uso.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Algumas reações indesejáveis foram observadas nos estudos clínicos com o maleato de timolol e podem ocorrer durante seu uso, tais como: hiperemia suave, sensação de corpo estranho, dor aguda/queimação imediatamente após a instilação no olho. Foram observadas reações cardíacas e respiratórias, incluindo broncoespasmo fatal em pacientes asmáticos e, raramente, morte em associação com insuficiência cardíaca. Ocasionalmente pode ocorrer: dor de cabeça, astenia, cansaço, dores no peito, náusea, síncope, lentidão dos batimentos cardíacos, dispnéia, conjuntivite, ceratite, alterações na refração (em alguns dos casos devido ao cessar da terapia miótica), depressão, tontura, exacerbação de sinais e sintomas de miastenia grave. Raramente pode ocorrer: hipotensão, palpitações, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio atrioventricular, parada cardíaca, isquemia cerebral, distúrbio vascular cerebral, erupção cutânea, coceira, alopecia, broncoespasmo (particularmente em pacientes com condições broncoespasmódicas pré-existentes), insuficiência respiratória, inflamação das pálpebras, queda das pálpebras superiores, visão dupla, sensibilidade da córnea reduzida. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Uso concomitante de outras substâncias: Se outros antiglaucomatosos de aplicação tópica forem indicados, deve haver um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a instilação das medicações (ver item Posologia).

Contra-indicações e precauções: O paciente não deve utilizar outros medicamentos juntamente com Nyolol gel sem orientação ou conhecimento do médico. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Usuários de lentes de contato: Nyolol gel não deve ser usado com lentes de contato.

Contra-indicações: pacientes que apresentam alergia ao produto ou pacientes com problemas pulmonares ou cardíacos de diversas origens (ver o item Contra-indicações).

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: preparações antiglaucoma e mióticos, agentes beta-bloqueadores

O timolol é um beta-bloqueador não seletivo que não tem nenhuma atividade de estimulação cardíaca, depressão cardíaca direta ou anestésica local (estabilização de membrana) significativa. Quando aplicada topicamente nos olhos, Nyolol gel reduz tanto a pressão intraocular elevada quanto a normal. Embora todo o mecanismo de ação do maleato de timolol não seja conhecido, acredita-se que a pressão intraocular é reduzida pela diminuição da produção do humor aquoso. Nyolol gel pode também ter um efeito menor no sistema de drenagem do humor aquoso.

Diferente dos mióticos, maleato de timolol reduz a pressão intraocular com pequeno efeito no tamanho da pupila ou da acuidade visual. Portanto, distúrbio de visão ou cegueira noturna não ocorre assim como com o uso de mióticos. Em pacientes com catarata, o prejuízo da visão, causada pela opacidade lenticular quando a pupila está contraída, é evitada.

O início da redução da pressão intraocular após administração ocular de maleato de timolol geralmente pode ser detectado dentro de 30 minutos após o gotejamento nos olhos. O efeito máximo é alcançado dentro de aproximadamente 2 horas após administração e redução significativa da pressão ocular pode ser mantida por períodos de 24 horas.

Farmacocinética

Nyolol gel 0,1% é um colírio de formulação em gel, que, devido a sua característica química particular, maximiza a absorção do medicamento nos olhos e reduz sua absorção pelo sistema circulatório.

A absorção sistêmica após administração tópica de maleato de timolol 0,1% mostrou ser reduzido em 90% quando comparado ao timolol solução 0,5%. Isto se deve a dose diária 10 vezes menor de maleato de timolol. Nyolol gel 0,1% teve um efeito significativamente pequeno no pico da frequência cardíaca em um teste de exercício quando comparado com timolol solução 0,5%.

Dados de farmacocinética de estudos em voluntários sadios mostraram que o valor médio da concentração plasmática máxima é 0,18 ng/mL quando Nyolol gel 1mg/g é administrado uma vez ao dia, que é aproximadamente 10 vezes menor do que aquele alcançado após duas doses diárias de timolol solução 5 mg/mL.

Dados de segurança Pré-clínicos

Nenhum efeito adverso local foi observado em coelhos ou cachorros recebendo maleato de timolol por administração ocular por 4 semanas.

Maleato de timolol não foi mutagênico e não afetou a fertilidade em ratos.

Estudos de carcinogenicidade produziram um aumento na incidência de feocromocitomas em ratos machos, e adenomas mamários, tumores pulmonares e pólipos uterinos em camundongos, mas apenas em doses orais altas.

Aplicações repetidas de Nyolol gel não produziram nenhuma intolerância local ou sistêmica em coelhos ou cachorros.

Carcinogenicidade

Em um estudo oral de dois anos em ratos machos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de feocromocitoma adrenal com a administração de 300 mg/kg/dia de maleato de timolol. Com a administração de 500 mg/kg/dia de maleato de timolol em um estudo oral vitalício em camundongos, houve um aumento estatisticamente significativo na incidência de adenocarcinoma mamário, tumor pulmonar maligno e benigno, e pólipos uterinos benignos.

Mutagenicidade

Quando avaliado *in vivo* nos testes de micronúcleos e ensaio citogênico em camundongos, e *in vitro* em um ensaio de transformação neoplásica celular, maleato de timolol não apresentou potencial mutagênico.

Reprodução e fertilidade

Em doses até 125 vezes a dose oral máxima para humanos, nenhum efeito adverso na fertilidade de ratos ou ratas foram observados.

Indicações

Nyolol gel é usado para reduzir a pressão intraocular nas seguintes condições:

- Hipertensão ocular;
- Glaucoma crônico de ângulo aberto.

Contra-indicações

Assim como todos os produtos que contém agentes bloqueadores de receptores beta, Nyolol gel é contra-indicado em pacientes com:

- *Asma brônquica;*
- *Histórico de broncoespasmo ou Doença pulmonar obstrutiva grave;*
- *Bradicardia sinusal*
- *Bloqueio atrioventricular*
- *Insuficiência cardíaca manifesta*
- *Choque cardiogênico*
- *Transtorno circulatório periférico grave (Doença de Raynaud's) e transtornos periféricos*
- *Angina de Prinzmetal*
- *Feocromocitoma não-tratada*
- *Hipotensão*
- *Transtornos da córnea*
- *Hipersensibilidade ao maleato de timolol ou a qualquer componente da formulação ou agentes beta-bloqueadores*
- *Rinite alérgica grave ou hiper-reatividade brônquica*

Nyolol gel também é contra-indicado em casos de associação com amiodarona (Veja o item "Interações Medicamentosas").

Precauções e Advertências

Como outros medicamentos oftálmicos aplicados topicamente, maleato de timolol foi absorvido na circulação sistêmica que pode causar efeitos sistêmicos similares aos observados com agentes beta-bloqueadores orais. Portanto, deve ser usado com precaução em pacientes com síndrome sinusal doentia e acidose metabólica.

Hipotensão prolongada grave foi observado em alguns pacientes após administração de beta-bloqueadores sistêmicos durante anestesia. Como algum grau de absorção sistêmica não pode ser excluído, uma retirada gradual de Nyolol gel é recomendada antes da cirurgia

marcada. Assim como beta-bloqueadores sistêmicos, se a descontinuação de Nyolol gel for necessário em pacientes com doença coronariana, a terapia deve ser retirada gradualmente.

Insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de iniciar o tratamento com Nyolol gel. Pacientes com história de doença cardíaca severa devem ser monitorados para os primeiros sinais de possível insuficiência cardíaca. Agentes beta-bloqueadores podem mascarar certos sintomas de hipertireoidismo, por exemplo, taquicardia.

Pacientes suspeitos de desenvolver tireotoxicose devem ser observados cuidadosamente para evitar retirada abrupta do agente beta-bloqueador, que pode causar uma crise da tireóide.

Pacientes diabéticos devem ser aconselhados a reforçar o automonitoramento da sua glicemia no começo do tratamento. Sinais e sintomas da hipoglicemia, especialmente taquicardia, palpitações e suor podem ser mascarados.

Risco de reações anafiláticas: Pacientes com histórico de atopia ou de reações anafiláticas graves a diferentes alérgenos podem ser mais sensíveis a alérgenos expostos repetidamente. A exposição pode ser acidental, durante o diagnóstico ou tratamento. Quando Nyolol gel é usado nestes pacientes, a dose usual de epinefrina usada para tratar reações anafiláticas pode não ser efetiva.

Reações respiratórias e cardíacas, incluindo morte devido a broncoespasmo em pacientes com asma ou, raramente, morte associada à insuficiência cardíaca foram relatadas.

A administração concomitante de inibidores de MAO deve ser evitada.

Deve-se ter precaução se utilizado Nyolol gel com beta-bloqueadores sistêmicos.

O uso de Nyolol gel com outros beta-bloqueadores tópicos não é recomendado.

Nyolol gel tem pequeno ou nenhum efeito na pupila. Quando este gel é usado para reduzir a pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, deve ser usado em combinação com miótico. Nestes pacientes, o objetivo imediato do tratamento é abrir o ângulo pela constrição da pupila com um agente miótico.

Nyolol gel contém cloreto de benzalcônio como conservante. O cloreto de benzalcônio pode precipitar na lentes de contato. Nyolol gel não foi estudado em pacientes que usam lentes de contato, e portanto não deve ser usado com lentes de contato.

Assim como com qualquer outro tratamento de glaucoma, exames regulares da pressão intraocular e da córnea são recomendados.

Gravidez e lactação: *O uso de Nyolol gel durante a gravidez não foi estudada. Beta-bloqueadores reduzem a perfusão placentária, que pode resultar na morte fetal ou parto prematuro. Adicionalmente, efeitos indesejáveis, especialmente hipoglicemia e bradicardia, também pode ocorrer em fetos e neonatos. Há um aumento do risco de complicações cardíacas e pulmonares em um neonato que é exposto à um agente beta-bloqueador. Portanto, Nyolol gel não deve ser usado durante a gravidez a menos que haja um claro benefício. Em casos de tratamento até o momento do parto, monitoramento do neonato (coração e glicemia pelos primeiros 3 a 5 dias de vida) é recomendado.*

A substância ativa maleato de timolol é absorvido no sistema circulatório e excretado no leite materno tendo o potencial de causar sérios efeitos indesejáveis na criança ou na lactante. Portanto não é recomendado o uso do medicamento durante a amamentação.

Efeitos na habilidade de dirigir ou utilizar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito deste medicamento na habilidade de dirigir foi realizado. Deve-se considerar que distúrbios visuais ocasionalmente podem ocorrer incluindo alterações refrativas, diplopia, ptoses, episódios frequentes de visão borrada leve e transiente e episódios ocasionais de tontura e fadiga quando dirigir veículos ou operar máquinas..

Interações medicamentosas

Embora Nyolol gel tenha um pequeno efeito no tamanho da pupila, ocasionalmente foi relatado midríase quando usado com agentes midríaticos como a epinefrina.

Quando Nyolol gel é administrado em pacientes recebendo agentes beta-bloqueadores orais, tanto a redução da pressão intraocular como os efeitos sistêmicos do beta-bloqueadores podem ser intensificados. A resposta destes pacientes deve ser observada.

O uso concomitante de glicosídeos digitálicos e beta-bloqueadores pode reduzir a condução atrioventricular.

Beta-bloqueadores e clonidina podem aumentar o risco de hipertensão rebote.

A natureza de qualquer efeito adverso cardiovascular tende a depender do tipo de bloqueio de canal de cálcio usado. Derivados de diidropiridina, como a nifedipina, pode levar a hipotensão, enquanto que o verapamil e diltiazem tende a causar distúrbios de condução atrioventricular ou insuficiência cardíaca do ventrículo esquerdo quando combinado com beta-bloqueadores.

Medicamentos antiarrítmicos de classe I (ex. disopiramida, quinidina) e amiodarona podem ter um efeito potencial na condução atrial e então induzir um efeito inotrópico negativo.

A descontinuação da terapia beta-bloqueadora antes de uma cirurgia importante deve ser considerada. Uso concomitante com medicamentos anestésicos podem atenuar a taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão. O anestesiologista deve ser informado se o paciente está usando Nyolol gel.

Insulina e medicamentos antidiabéticos orais podem reduzir ainda mais a concentração de glicose no sangue e os beta-bloqueadores podem mascarar os sinais de hipoglicemia (taquicardia).

Recomenda-se que pacientes tomando medicamentos depletors de catecolaminas (ex.: reserpina), em adição aos beta-bloqueadores, sejam estritamente monitorados. Há possibilidade de efeitos aditivos e de hipotensão e/ ou bradicardia marcante, que pode causar tontura, síncope ou hipotensão ortostática. Se pacientes fazendo uso de beta-bloqueadores também receberem bloqueadores de canal de cálcio por via oral, há um risco potencial de hipotensão, distúrbios da condução AV e insuficiência cardíaca do ventrículo esquerdo.

A cimetidina pode aumentar a concentração de timolol no plasma.

As associações que requerem precaução de uso são: licodaina i.v.; produtos de contraste de iodo.

Reações adversas

Como outros produtos oftálmicos tópicos, maleato de timolol pode ser absorvido sistemicamente, podendo ocorrer os mesmos efeitos indesejáveis relacionados à administração de beta-bloqueadores orais.

Distúrbios do sistema imune: *lúpus eritematoso sistêmico.*

Distúrbios psiquiátricos: *depressão, insônia, pesadelos, perda de memória.*

Distúrbios do sistema nervoso: *síncope, transtorno cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento dos sinais e sintomas de miastenia gravis, tontura, parestesia, dor de cabeça.*

Distúrbios da visão: *sintomas de irritação ocular incluindo conjuntivite, blefarite, ceratite e redução da sensibilidade da córnea. Visão borrada por curto tempo pode ocorrer em 30 a 50% dos pacientes. Outras reações possíveis são irritação dos olhos (queimação), dor (aguda), distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em alguns casos devido à interrupção da terapia miótica), diplopia e ptose. Ressecamento dos olhos foi relatado durante a terapia com beta-bloqueador.*

Distúrbios cardíacos: *bradicardia, bloqueio atrioventricular (completo ou de menor grau) ou piora de um bloqueio atrioventricular existente, insuficiência cardíaca, arritmia, palpitação, parada cardíaca e dor no peito.*

Distúrbios vasculares: *hipotensão, fenômeno Raynaud e claudicação.*

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica pré-existente), insuficiência respiratória, dispnéia e tosse.

Distúrbios gastrointestinais: náusea, diarreia, dispepsia, boca seca..

Distúrbios do tecido cutâneo e sub-cutâneo: reações de hipersensibilidade incluindo rash locais e generalizadas, eritema, urticária, alopecia, lesões tipo psoríase ou exacerbações da psoríase.

A incidência de sintomas é baixo, e em maioria dos casos os sintomas desaparecem após a descontinuação do tratamento. O uso do medicamento deve ser descontinuado se qualquer tipo de reação não for explicável. Sabe-se que o cloreto de benzalcônio causa alergia em pacientes sensíveis.

Distúrbio do tecido músculo-esquelético e conectivo: artropatia

Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: disfunção sexual, doença de Peyronie.

Distúrbios gerais e de administração: fadiga, astenia.

Reações sem conhecimento da relação causal: as seguintes reações adversas ocorreram com o uso da administração sistêmica de maleato de timolol: edema macular afática cistóide, congestão nasal, anorexia, dispepsia, efeitos do sistema nervoso central (confusão, alucinação, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psiquiátricos), hipertensão e fibrose retroperitoneal. Os efeitos adversos vistos no maleato de timolol oral podem ocorrer com o uso tópico de Nyolol gel.

Posologia

Adulto: A dose recomendada é instilar 1 gota de Nyolol gel no olho afetado 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã.

Pacientes idosos: a posologia indicada acima pode ser usada para pacientes idosos.

Como a resposta ao tratamento pode levar algumas semanas para estabilização, a pressão intraocular deve ser checada após cerca de 2 a 4 semanas de tratamento com Nyolol gel.

Se for necessário, Nyolol gel pode ser usado concomitantemente a mióticos, epinefrina, análogos da prostaglandina, alfa-2-agonistas e/ou inibidores da anidrase carbônica. Para evitar que a substância ativa seja removida dos olhos, um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a instilação de diferentes medicações é necessário, e Nyolol gel deve ser o último a ser administrado.

Substituição de um tratamento anterior

Quando Nyolol gel for administrado em substituição à outra solução oftálmica beta-bloqueadora, descontinue este medicamento após um dia completo de tratamento e inicie o tratamento com Nyolol gel no dia seguinte. Instile 1 gota de Nyolol gel no olho afetado 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã.

Quando Nyolol gel for administrado em substituição a uma solução oftálmica antiglaucomatosa não beta-bloqueadora, continue com o agente já utilizado por um dia e adicione 1 gota de Nyolol gel 1 vez ao dia. No dia seguinte, descontinue o agente antiglaucomatoso previamente utilizado e continue com Nyolol gel.

Método de administração

Nyolol gel é para ser instilado no saco conjuntival. As medicações para glaucoma devem ser utilizadas continuamente a menos que o médico determine ao contrário.

Para aplicação de uma dose correta, segure o frasco na posição vertical durante a administração.

O produto permanece estéril até que o lacre de fechamento seja rompido. Feche o frasco imediatamente após o uso. Não utilizar o produto por mais de 30 dias após a abertura do frasco.

A absorção sistêmica pode ser reduzida com o uso de oclusivos nasolacrimais ou fechamento as pálpebras por 5 minutos. Estas ações podem resultar na diminuição dos efeitos adversos sistêmicos e aumento da atividade local.

Superdose

Não há dados específicos disponíveis referentes a esta formulação. Os sintomas mais comuns causados por superdose de um beta-bloqueador são bradicardia sintomática, hipotensão, broncoespasmo e insuficiência cardíaca aguda.

Pacientes idosos

Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos. A posologia indicada para adultos pode ser usada para pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0068.0884

Farm. Resp.: Marco A.J. Siqueira CRF-SP 23.873

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Fabricado por: Excelvision AG, Hettlingen, Suíça

Importado por:

Novartis Biociências S.A. - Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

BPI 27.11.08

2008-PSB/GLC-0165-s

