

**NYOLOL® GEL**  
maleato de timolol**APRESENTAÇÕES**

Gel oftálmico

Nyolol® gel 0,1 %: frasco conta-gotas contendo 5 mL.

**VIA TÓPICA OCULAR**  
**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL do gel contém 1,37 mg de maleato de timolol (equivalente a 1 mg de timolol).

Excipientes: cloreto de benzalcônio (conservante), carbopol, lisina monoidratada, álcool polivinílico, acetato triidratado de sódio, sorbitol e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

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.

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

- Hipertensão ocular;
- Glaucoma crônico de ângulo aberto.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e multicêntrico, 210 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular foram inscritos dos quais 167 (82 – timolol gel 0,1%, 85 - timolol 0,5%) completaram o estudo conforme o protocolo. A mudança na pressão intraocular no pior olho entre a avaliação inicial e a semana 12 foi de 6,3 (DP 3,3) mmHg com timolol gel 0,1% e 7,0 (2,9) mmHg com timolol 0,5%; essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,19$ ). A diferença entre os dois grupos de estudo na alteração da pressão intraocular na avaliação inicial foi de 0,62 mmHg, o IC 90% de -0,09 a 1,33 mmHg estava dentro dos limites pré-especificados de -1,5 a +1,5 mmHg demonstrando equivalência entre o timolol gel 0,1% e timolol 0,5%. Os níveis plasmáticos (ng / ml) de timolol na 12 semanas no grupo timolol gel 0,1% foram significativamente menor que com timolol 0,5%, tanto antes da instilação (média 0,057; DP 0,131 e média 0,470; DP 0,519, respectivamente,  $p = 0,025$ ) quanto após a instilação (média 0,552; DP 0,992 e média 2,473; DP 1,780, respectivamente,  $p = 0,008$ ). Ambos os tratamentos foram bem tolerados, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na ocorrência de eventos adversos oculares ou sistêmicos<sup>1</sup>.

**Referências Bibliográficas**

1. Rouland, Jean-François et al. Timolol 0.1% Gel (Nyogel 0.1%®) Once Daily versus Conventional Timolol 0.5% Solution Twice Daily: A Comparison of Efficacy and Safety. *Ophthalmologica* 2002; 216:449–454.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****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) significante. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 de 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<sup>®</sup> 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.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Assim como todos os produtos que contém agentes bloqueadores de receptores beta, Nyolol<sup>®</sup> gel é contraindicado em pacientes com:

- Asma brônquica
- Histórico de broncoespasmo ou Doença pulmonar obstrutiva grave
- Bradicardia sinusal
- Síndrome do nódulo sinusal (incluindo bloqueio sino-auricular)
- 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

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

Durante anestesia, bradicardia e hipotensão severa tem sido observado em alguns pacientes utilizando beta-bloqueadores. O anestesiologista deve ser informado quando o paciente está recebendo Nyolol<sup>®</sup> gel. Uma retirada gradual de Nyolol<sup>®</sup> gel por 1 a 2 semanas é recomendada em pacientes de alto risco (incluindo pacientes com doença coronária) antes da cirurgia marcada. A retirada súbita de Nyolol<sup>®</sup> gel pode levar à exacerbação de angina e ao desenvolvimento de

hipertensão arterial e arritmias; Nyolol<sup>®</sup> gel deve ser descontinuado pelo menos 24 a 48 horas antes da cirurgia (veja o item “Interações Medicamentosas”).

Nyolol<sup>®</sup> gel pode causar piora da insuficiência cardíaca sistólica ou nova insuficiência cardíaca em pacientes que dependem da movimentação simpática alta para manter o débito cardíaco. Insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes de iniciar o tratamento com Nyolol<sup>®</sup> gel e 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 tireoide.

O uso concomitante de amisulprida com Nyolol<sup>®</sup> gel pode levar a um risco aumentado de arritmia ventricular, particularmente “torsades de pointes”. Portanto, recomenda-se precaução em doentes com bradicardia pré-existente (veja o item “Interações Medicamentosas”).

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

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<sup>®</sup> 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.

Descolamento de coróide após procedimentos de filtração tem sido relatada com a administração de terapia supressora de humor aquoso.

A monitorização da função cardíaca e observação do paciente para bradicardia ou bloqueio cardíaco é recomendado quando a amiodarona e um bloqueador beta-adrenérgicos são coadministrados (veja o item “Interações Medicamentosas”).

A administração concomitante de inibidores de MAO deve ser evitada.

Deve-se ter precaução se Nyolol<sup>®</sup> gel é utilizado com beta-bloqueadores sistêmicos.

Nyolol<sup>®</sup> gel não deve ser utilizado com outros beta-bloqueadores tópicos.

Nyolol<sup>®</sup> 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.

Se outros antiglaucomatosos de aplicação tópica forem indicados, deve haver um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a instilação das medicações (veja o item “Como devo usar este medicamento?”).

Nyolol<sup>®</sup> gel contém cloreto de benzalcônio como conservante. O cloreto de benzalcônio pode causar irritação ocular e é conhecido por descolorir lentes de contato gelatinosas. Portanto, evite contato com lentes de contato gelatinosas. Remova as lentes de contato antes da aplicação do medicamento e espere pelo menos 15 minutos para recoloca-las.

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

### **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.

### **Gravidez e lactação**

O uso de Nyolol<sup>®</sup> 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 a um agente beta-bloqueador. Portanto, Nyolol<sup>®</sup> 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.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Este medicamento pode causar dopping.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora Nyolol<sup>®</sup> gel tenha um pequeno efeito no tamanho da pupila, ocasionalmente foi relatada midríase quando usado com agentes midríáticos como a epinefrina.

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

Como o maleato de timolol é absorvido sistemicamente as seguintes interações (como aquelas vistas com os sistemas beta-bloqueadores) podem ocorrer:

A coadministração de Nyolol<sup>®</sup> gel com medicamentos antiarrítmicos de classe I (ex. disopiramida, quinidina, propafenona) e amiodarona podem ter um efeito potencial na condução atrial e então induzir um efeito inotrópico negativo.

A natureza de qualquer efeito adverso cardiovascular varia dependendo 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.

Clonidina: beta-adrenérgico bloqueia agentes que podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode seguir à retirada da clonidina.

Uso concomitante com medicamentos anestésicos pode atenuar a taquicardia compensatória e aumentar o risco de hipotensão. O anestesiologista deve ser informado se o paciente está usando Nyolol<sup>®</sup> gel (veja o item “Precauções e Advertências”).

Glicosídeos digitálicos: associação com beta-bloqueadores pode reduzir o tempo da condução atrioventricular.

Medicamentos depletors de catecolaminas (alcaloides da Rauwolfia, tais como reserpina): 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.

Parassimpatomiméticos: aumento do risco de bradicardia.

Amisulpride: aumento do risco de arritmia ventricular, particularmente torsades de pointes.

Inibidores de CYP2D6 (por exemplo, quinidina, ISRSs): potencialização do sistema beta-bloqueador (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) tem sido relatado.

Mefloquina: prolongamento do intervalo QT pode ocorrer.

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).

A cimetidina e hidralazina podem induzir o aumento o nível plasmático de timolol.

O uso concomitante de Nyolol<sup>®</sup> gel não é recomendado com: licodaina i.v.; produtos de contraste de iodo.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nyolol<sup>®</sup> gel deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C) e protegido da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

**Após aberto, válido por 30 dias.**

### Aspecto físico

Gel praticamente incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adulto:** a dose recomendada é instilar 1 gota de Nyolol<sup>®</sup> gel no olho afetado 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã.

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

**Para todas as idades:**

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<sup>®</sup> gel.

Se for necessário, Nyolol<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> gel deve ser o último a ser administrado.

### **Substituição de um tratamento anterior**

Quando Nyolol<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> gel no dia seguinte. Instile 1 gota de Nyolol<sup>®</sup> gel no olho afetado 1 vez ao dia, preferencialmente pela manhã.

Quando Nyolol<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> gel 1 vez ao dia. No dia seguinte, descontinue o agente antiglaucomatoso previamente utilizado e continue com Nyolol<sup>®</sup> gel.

### **Modo de usar**

Nyolol<sup>®</sup> gel deve ser instilado no saco conjuntival. As medicações para glaucoma devem ser utilizadas continuamente a menos que o médico determine o 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 das pálpebras por 5 minutos. Estas ações podem resultar na diminuição dos efeitos adversos sistêmicos e aumento da atividade local.

## **9. 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, sinais e sintomas das reações alérgicas incluindo angioedema.

**Distúrbios de metabolismo e nutrição:** hipoglicemia

**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, ptose e descolamento de coróide após cirurgia de filtração. 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, dispneia e tosse.

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

**Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:** 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 na 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 cistoide, 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<sup>®</sup> gel.

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

#### **10. 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.

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

MS – 1.0068.0884

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi - CRF-SP 15.779

#### **Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria brasileira

#### **Fabricado por:**

Excelvision AG - Hettlingen - Suíça

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Venda sob prescrição médica



BPI 31.05.10  
2010-PSB/GLC-0279-s

#### **VPS2**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/02/2013.