

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 significante entre os grupos na ocorrência de eventos adversos oculares ou sistêmicos¹.

Referências Bibliográficas

1. Roulard, 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 topicalmente 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 significante 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 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® 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 significante 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 significante 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® 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 topicalmente, 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 anestesista deve ser informado quando o paciente está recebendo Nyolol® gel. Uma retirada gradual de Nyolol® 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® gel pode levar à exacerbação de angina e ao desenvolvimento de

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

Nyolol® 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® 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 hipertiroidismo, por exemplo, taquicardia.

Pacientes suspeitos de desenvolver tirotoxicose 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® 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® 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 coroide 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® gel é utilizado com beta-bloqueadores sistêmicos.

Nyolol® gel não deve ser utilizado com outros beta-bloqueadores tópicos.

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.

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® 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 recolocá-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 transitória e episódios ocasionais de tontura e fadiga quando dirigir veículos ou operar máquinas.

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 a 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 absorvida 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® gel tenha um pequeno efeito no tamanho da pupila, ocasionalmente foi relatada midriase quando usado com agentes midriáticos 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 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® 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 anestesista deve ser informado se o paciente está usando Nyolol® gel (veja o item "Precauções e Advertências").

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

Medicamentos depletores de catecolaminas (alcaloides da Rauwolfia, tais como reserpina): recomenda-se que pacientes tomando medicamentos depletores 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 hipoglicemias (taquicardia).

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

O uso concomitante de Nyolol® gel não é recomendado com: licodaína i.v.; produtos de contraste de iodo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nyolol® 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® 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® gel.

Se for necessário, Nyolol® gel pode ser usado concomitantemente a mióticos, epinefrina, análogos da prostaglandina, alfa-2-agonitas 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.

Modo de usar

Nyolol® 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: hipoglicemias

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 coroide 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, palpitacão, 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, dispépsia, 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 baixa, 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® 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, 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.