

GLAUTIMOL®
maleato de timolol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

GLAUTIMOL® 6,8 mg/mL de solução oftálmica estéril de maleato de timolol – embalagem contendo 5mL.

VIA TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água purificada.

Cada mililitro (mL) de GLAUTIMOL® contém aproximadamente 32 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,16 mg de timolol ou 0,21 mg de maleato de timolol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GLAUTIMOL® 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).

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 antiglaucomatosos, 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.

Maleato de timolol 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, maleato de timolol 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 maleato de timolol com a pilocarpina, 61% dos pacientes tratados com maleato de timolol 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 maleato de timolol e de 21,7% para os pacientes tratados com pilocarpina.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL® solução oftálmica 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 GLAUTIMOL® é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do GLAUTIMOL® 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, GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL®, 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 origem 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 GLAUTIMOL® 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

GLAUTIMOL® 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 do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros medicamentos de uso tópico oftálmico, GLAUTIMOL[®] 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 GLAUTIMOL[®]. 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 1^o 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 GLAUTIMOL[®].

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), GLAUTIMOL[®] 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 GLAUTIMOL[®] 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. GLAUTIMOL[®] tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando GLAUTIMOL[®] 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 coroide com a administração de terapia supressora do humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

GLAUTIMOL[®] contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, GLAUTIMOL[®] 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

GLAUTIMOL[®] não foi estudado na gravidez humana. O uso de GLAUTIMOL[®] exige que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos.

Gravidez: categoria de risco C.

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 GLAUTIMOL[®] 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 GLAUTIMOL[®] 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 GLAUTIMOL[®] utilizado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midríase resultante da terapia concomitante com GLAUTIMOL[®] 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 GLAUTIMOL[®] 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. 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 30 dias.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso:

NÃO AGITAR ANTES DE USAR.

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. Para abrir o frasco, gire a tampa na direção anti-horária. Não puxe a tampa diretamente para cima, afastando-a do frasco, pois isso pode fazer com que o dispensador não funcione corretamente.

2. 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.

3. Inverta o frasco, pressionando-o levemente com o dedo polegar ou indicador, 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

4. Após o uso de GLAUTIMOL[®], pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz por 2 minutos. Isso ajuda a manter GLAUTIMOL[®] no seu olho.

5. Repita os passos 2 e 3 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.
6. Recoloque a tampa, rosqueando-a até que ela esteja tocando firmemente o frasco. Não aperte demais, pois você pode danificar o frasco e a tampa.
7. A ponta gotejadora foi desenhada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta.
8. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL®. 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 GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL®. 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 GLAUTIMOL® deve ser iniciada no dia seguinte, com uma gota de GLAUTIMOL® 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 GLAUTIMOL® em cada olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. No dia seguinte, interrompa completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado e continue com GLAUTIMOL®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

GLAUTIMOL® é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com GLAUTIMOL® 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 coroide 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 psoriasiforme 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 GLAUTIMOL® não foi estabelecida: edema macular cistoide afáxico, 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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há relatos de superdosagem acidental com GLAUTIMOL[®] 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0068.1084

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP N° 18.150

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/05/2019.



VPS5