

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Timolen Forte 5 mg/ml Colírio, solução

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de Timolen Forte Colírio, solução contém 6,84 mg de maleato de Timolol, equivalente a 5 mg de Timolol.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Contém 0,10 mg/ml de cloreto de benzalcónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução.  
Límpido, incolor.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Timolen Forte, colírio, solução, está indicado na redução da pressão intraocular (IOP), em doentes com glaucoma crónico de ângulo aberto, glaucoma afáquico, glaucoma secundário e hipertensão ocular.

Em pacientes que apresentam uma resposta inadequada à terapia múltipla com fármacos antiglaucoma, a adição de timolol pode favorecer uma redução da pressão intraocular.

Timolen Forte pode ser administrado para reduzir a pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Nestes casos, e porque o efeito do timolol sobre o tamanho da pupila é nulo ou reduzido, Timolen Forte deve usar-se em associação com um miótico tópico.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Uso oftálmico.

##### Posologia

A posologia aconselhada é, em média, uma gota de solução oftálmica de timolol a 5 mg/ml (Timolen Forte), duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas). Se a pressão intraocular se mantiver em níveis satisfatórios, alterar a dose para apenas uma gota, uma vez ao dia.

Em alguns doentes a resposta de redução da pressão intraocular ao timolol pode levar algumas semanas a estabilizar. Para avaliar o resultado deve determinar-se a

pressão intraocular cerca de quatro semanas após ser iniciado o tratamento com Timolen Forte.

#### Modo de administração

O modo de administração consiste em aplicar a dose de Timolen Forte, colírio, solução, indicada pelo médico, no(s) olho(s) afetado(s). Quando se recorre à oclusão lacrimonasal ou quando se fecham suavemente as pálpebras por 2 minutos, após a instilação, a absorção sistémica diminui. Isto pode resultar num decréscimo dos efeitos indesejáveis sistémicos e num aumento da atividade local. Evitar o contacto do frasco com o olho.

#### Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser determinada pelo médico oftalmologista com base na situação clínica do doente.

No caso de persistência ou agravamento dos sintomas dever-se-á consultar um médico oftalmologista.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença reativa das vias aéreas incluindo asma brônquica ou antecedentes de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sinoauricular, bloqueio auriculoventricular de segundo ou terceiro grau não controlado com pacemaker. Insuficiência cardíaca manifesta ou choque cardiogénico.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como outros medicamentos oftálmicos de aplicação tópica, o timolol é absorvido por via sistémica. Devido à componente beta-adrenérgica do timolol, pode ocorrer o mesmo tipo de reações adversas cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas observadas com bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos. A incidência de reações adversas após administração tópica é inferior à da administração sistémica. Para reduzir a absorção sistémica, ver 4.2.

#### Doenças cardíacas:

Os doentes com doenças cardiovasculares (exemplo: doença cardíaca coronária, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) que fazem terapêutica anti-hipertensora com bloqueadores adrenérgicos beta devem ser avaliados criticamente e a terapêutica com outras substâncias ativas deve ser considerada. Nestes doentes, devem ser observados os sinais de deterioração da doença e de reações adversas.

Devido aos efeitos negativos no tempo de condução, os bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com precaução apenas a doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

#### Vasculopatias:

Doentes com perturbação circulatória periférica grave (formas graves de doença ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

#### Afeções respiratórias:

Após administração de alguns bloqueadores beta oftálmicos, foram notificados casos de reações respiratórias, incluindo morte devido a broncospasmo em doentes com asma.

O Timolen Forte deve ser utilizado com precaução em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ligeira/moderada e apenas se o benefício potencial for superior ao risco. Deverá ser avaliada a razão benefício/risco na utilização de Timolen Forte nas situações de bronquite não alérgica ou crónica, enfisema ou disfunção pulmonar,

#### Hipoglicemia/diabetes:

Os bloqueadores beta devem ser administrados com precaução em doentes suscetíveis a hipoglicemias espontâneas ou em doentes com diabetes lábil, uma vez que estes fármacos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

Os bloqueadores beta podem igualmente mascarar os sinais de hipertiroidismo.

#### Afeções da córnea:

Os bloqueadores beta oftálmicos podem induzir secura dos olhos. Os doentes com afeções da córnea devem ser tratados com precaução.

#### Outros bloqueadores beta:

O efeito sobre a pressão intraocular ou os já conhecidos efeitos de bloqueio adrenérgico beta sistémico podem ser potenciados quando o timolol é administrado a doentes que estejam a fazer outro bloqueador adrenérgico beta por via oral. A resposta destes doentes deve ser acompanhada de perto. Não se recomenda o uso concomitante de dois bloqueadores adrenérgicos beta de aplicação tópica (ver secção 4.5).

#### Reações anafiláticas

Durante o tratamento com bloqueadores adrenérgicos beta, os doentes com história de atopia ou de reação anafilática grave a vários alérgenos podem estar mais reativos à exposição repetida a tais alérgenos e podem não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

O timolol pode contribuir para a gravidade e para a não resposta ao tratamento das reações de hipersensibilidade ou anafilactóides (resistência à epinefrina).

#### Descolamento da coróide

Foram notificados casos de descolamento da coróide com a administração de terapêutica supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida), após procedimentos de filtração.

#### Anestesia cirúrgica

As preparações oftálmicas de bloqueio beta podem bloquear os efeitos sistémicos dos agonistas beta como, por exemplo, da adrenalina. O anestesiológico deve ser informado quando o doente estiver a receber timolol.

Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, não deve usar-se apenas Timolen Forte, mas este combinado com um miótico. O medicamento também não deve ser usado concomitantemente com outro bloqueador beta-adrenérgico oftálmico. Quando o doente é transferido de um outro bloqueador beta-adrenérgico tópico oftálmico para Timolen Forte, o primeiro deverá ser suspenso após a dose adequada num determinado dia e o tratamento com Timolen Forte iniciado no dia seguinte.

Quando se muda de um único antiglaucomatoso que não seja um bloqueador beta-adrenérgico para Timolen Forte, aconselha-se a continuar com aquele fármaco e juntar a dose diária recomendada de Timolen Forte. No dia seguinte suspender o antiglaucomatoso previamente utilizado e continuar com Timolen Forte.

#### População pediátrica

A eficácia e segurança das soluções oftálmicas de timolol em crianças não estão, ainda, estabelecidas, pelo que o uso do medicamento em crianças requer cuidado e monitorização quanto aos sinais de dispneia, devendo valorizar-se as situações de oclusão lacrimonasal.

Não é recomendado o uso de Timolen Forte em crianças prematuras ou em recém-nascidos.

O tratamento com Timolen Forte deve ser descontinuado e instituída a terapia adequada, caso ocorram reações de hipersensibilidade ou sintomas de absorção sistémica.

O Timolen Forte contém cloreto de benzalcónio que pode causar irritação ocular.

Evitar o contacto com lentes de contacto moles.

Remover as lentes de contacto antes da aplicação e esperar pelo menos 15 minutos antes de as recolocar.

Passível de descolorar lentes de contacto moles.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação com o timolol.

Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando colírios contendo bloqueadores beta são administrados concomitantemente com bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores adrenérgicos beta, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos ou guanetidina administrados por via oral.

Tem sido notificado um bloqueio adrenérgico beta sistémico potenciado (ex. frequência cardíaca diminuída, depressão) durante o tratamento combinado entre inibidores CYP2D6 (ex., quinidina, fluoxetina, paroxetina) e o timolol.

Têm sido notificados casos de interação do timolol com fármacos hipotensores oculares (mióticos tópicos, epinefrina tópica, dipivefrina tópica e inibidores da anidrase carbónica), agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos, fármacos depletos de catecolaminas (reserpina).

Ocasionalmente foram notificados casos de midríase resultante do uso concomitante de bloqueadores beta oftálmicos com adrenalina (epinefrina).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de timolol em mulheres grávidas. O timolol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja absolutamente necessário. Para reduzir a absorção sistêmica, ver 4.2.

Os estudos epidemiológicos não têm revelado efeitos de malformações mas demonstram risco de atraso do crescimento intrauterino, quando os bloqueadores beta são administrados por via oral. Adicionalmente, foram observados sinais e sintomas de bloqueio adrenérgico beta (por exemplo, bradicardia, hipotensão, dificuldade respiratória e hipoglicemia) em recém-nascidos, quando os bloqueadores beta foram administrados até ao momento do parto. Caso o timolol seja administrado até ao parto, o recém-nascido deve ser monitorizado durante os primeiros dias de vida.

##### Amamentação

Os bloqueadores beta são excretados no leite materno. Contudo, em doses terapêuticas de timolol, em colírio, não é provável que passe para o leite materno uma quantidade suficientemente capaz de produzir no lactente sintomas clínicos de bloqueio beta. Para reduzir a absorção sistêmica, ver secção 4.2.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Caso ocorram alguns dos efeitos secundários descritos, que possam pôr em risco a condução e/ou a utilização de máquinas, os doentes não deverão fazê-lo. Em caso de dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Tal como outros medicamentos oftálmicos de aplicação tópica, o timolol é absorvido para a circulação sistêmica. Isto pode causar efeitos indesejáveis semelhantes aos observados com os fármacos bloqueadores beta sistémicos. A incidência de reações adversas sistémicas após aplicação tópica é inferior à verificada após administração sistémica. As reações adversas listadas incluem reações observadas na classe dos bloqueadores beta oftálmicos e podem potencialmente ocorrer com Timolen Forte:

##### Doenças do sistema imunitário

Reações alérgicas sistémicas incluindo angioedema, urticária, erupção localizada e generalizada, prurido, reação anafilática.

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

Hipoglicemia

##### Perturbações do foro psiquiátrico

Insónia, depressão, pesadelos, perda de memória

##### Doenças do sistema nervoso

Síncope, acidente vascular cerebral (AVC), isquemia cerebral, aumento dos sinais e sintomas de miastenia grave, tonturas, parestesias, cefaleias, ansiedade, confusão, alucinações, vertigem.

#### Afeções oculares

Sinais e sintomas de irritação ocular (por exemplo, ardor, picadas, prurido, aumento do lacrimejo, vermelhidão), conjuntivite, blefarite, queratite, visão turva e descolamento da coróide após cirurgia de filtração (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização), sensibilidade da córnea diminuída, modificações da refração, olhos secos, erosão da córnea, ptose, diplopia.

#### Doenças cardíacas

Bradycardia, dor torácica, palpitações, edema, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio auriculoventricular, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca.

#### Vasculopatias

Hipotensão, fenómeno de Raynaud, mãos e pés frios.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Broncospasmo (predominantemente em doentes com doença brônquica pré-existente), dispneia, insuficiência respiratória, tosse, dor torácica.

#### Doenças gastrointestinais

Disgeusia, náusea, dispepsia, diarreia, boca seca, dor abdominal, vómitos.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Alopecia, erupção psoriasiforme ou exacerbação de psoríase, erupção cutânea.

#### Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Mialgia

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Disfunção sexual, diminuição da libido

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Astenia/fadiga

Têm sido notificados muito raramente casos de calcificação da córnea associados a utilização de colírios contendo fosfato, em alguns doentes com córneas significativamente lesadas

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de ocorrer sobredosagem pela aplicação de elevadas quantidades do medicamento Timolen Forte, colírio, solução, ou pela sua ingestão acidental poderão surgir os seguintes sintomas de toxicidade sistémica: bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau. Nesta situação a medicação deve ser suspensa e deve ser imediatamente procurada assistência médica / hospitalar.

Tratamento: Deve-se instituir a terapêutica sintomática e de suporte:

Lavagem ocular: No caso de uma dose oftálmica excessiva, devem lavar-se os olhos com água tépida abundante.

Lavagem gástrica: As medidas que visam limitar a absorção intestinal, em caso de ingestão, devem ser iniciadas sem demora.

Bradicardia: administrar atropina (0,25 a 2 mg) por via intravenosa (I.V.) para indução do bloqueio vagal. Caso a bradicardia persista, está indicada a administração I.V. de cloridrato de isoproterenol.

Em casos refratários, pode ser considerado o uso de um "pacemaker" cardíaco transvenoso.

Hipotensão: administrar fármacos pressores simpaticomiméticos, tais como a dopamina, dobutamina, levarterenol ou norepinefrina. O cloridrato de glucagon pode ser útil nos casos refratários.

Broncoespasmo: administrar cloridrato de isoproterenol. Pode considerar-se um tratamento adicional com aminofilina.

Insuficiência cardíaca aguda: administração imediata de digitálicos, diuréticos e oxigénio. Nos casos refratários pode usar-se aminofilina por via intravenosa (IV) e se necessário, também, cloridrato de glucagon.

Bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau: administrar cloridrato de isoproterenol ou um "pacemaker" cardíaco transvenoso.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.4.3 Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma. Bloqueadores beta.

Código ATC: S01ED01

O timolol (sob a forma de maleato) é um fármaco bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, com uma lipossolubilidade baixa a moderada.

Os beta-bloqueadores antagonizam o efeito dos neurotransmissores simpáticos por competição com os locais de ligação para os recetores beta-1 e beta-2. O timolol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo sem atividade de estabilização de membrana ou atividade simpaticomimética intrínseca.

O mecanismo de ação, exato, pelo qual o timolol reduz a pressão intraocular (IOP), assim como o de outros beta-bloqueadores, não está ainda claramente definido. Contudo, estudos de tonografia e de fluorofotometria no homem, sugerem que o timolol diminui a IOP por reduzir a produção de humor aquoso. O timolol parece não causar ou causar poucas alterações na facilidade de escoamento (drenagem) do humor aquoso.

A seguir à aplicação tópica no olho, o timolol reduz a pressão intraocular elevada e normal, esteja ela associada ou não a glaucoma. O timolol reduz a IOP com um efeito reduzido ou nulo na acomodação ou tamanho da pupila, pelo que em doentes com glaucoma de ângulo aberto crónico, este reduz a IOP sem produzir miose e/ou espasmo ciliar, em geral associados aos mióticos. Por estas propriedades, o timolol, colírio também só deverá usar-se em doentes com glaucoma de ângulo estreito ou glaucoma de ângulo fechado, quando associado a um miótico.

Em doentes com IOP elevada, o timolol reduz a IOP em média de 25 a 33%. Um ligeiro decréscimo do efeito hipotensivo intraocular pode ocorrer durante as três primeiras semanas de terapêutica com timolol e com o uso prolongado, é possível desenvolver-se tolerância ao fármaco, embora o efeito de redução da pressão intraocular se tenha mantido em alguns doentes, por pelo menos três anos de uso contínuo.

O timolol pode produzir efeitos sistémicos pulmonares (broncoconstrição, aumento da resistência das vias respiratórias) e cardiovasculares (pressão sanguínea e frequência cardíaca) após aplicação tópica no olho.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após aplicação tópica no olho, o grau de absorção sistémica do timolol não está completamente esclarecido. Contudo, pode aparentemente ocorrer alguma absorção sistémica, uma vez que têm ocorrido efeitos adversos sistémicos após a instilação oftálmica do fármaco. Após administração ocular de uma solução de timolol a 2,5 mg/ml ou a 5 mg/ml a redução da pressão intraocular ocorre dentro de 15 a 30 minutos, atingindo o seu máximo em 1 a 5 horas e persistindo por cerca de 24 horas.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os sinais/sintomas de toxicidade sistémica são: bradicardia, hipotensão, broncoespasmo, insuficiência cardíaca aguda e bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau.

Não há indicação do timolol ser carcinogénico. Não consta nas listagens do IARC (International Agency for Research on Cancer), NTP (United States National Toxicology Program) ou OSHA (United States Occupational Safety and Health Administration).

O maleato de timolol não foi mutagénico no teste de Ames.

Segundo a TGA (Therapeutic Goods Administration), na Austrália, o timolol faz parte da categoria C.

Categoria C - Fármacos, que devido aos seus efeitos farmacológicos, causaram ou são suspeitos de causarem, efeitos nocivos nos fetos humanos ou neonatos sem provocarem malformações. Estes efeitos podem ser reversíveis.

Segundo a FDA (United States Food and Drug Administration) o timolol (sob a forma de maleato) faz parte da categoria B.

Categoria B - Estudos em animais não indicaram risco para o feto e não existem estudos controlados em humanos, ou estudos em animais revelaram efeitos adversos para o feto mas estudos controlados em mulheres grávidas falharam a demonstração de risco para o feto.

Não estão disponíveis na literatura e nas bases de dados Toxnet, Pubmed, Web of Science (ISI), NTP e OSHA dados acerca da genotoxicidade, em animais ou em humanos, do timolol.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Fosfato monossódico mono-hidratado,  
Fosfato dissódico di-hidratado,  
Cloreto de benzalcónio,  
Ácido clorídrico (Ajuste de pH 6,5 - 7,5),  
Hidróxido de sódio (Ajuste de pH 6,5 - 7,5),  
Água purificada.

### 6.2 Incompatibilidades

Não estão descritas na bibliografia.

### 6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 2 anos.

Validade após abertura do frasco conta-gotas: 28 dias.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Manter o frasco conta-gotas bem fechado.

Conservar ao abrigo da luz. Conservar na embalagem de origem. Ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco conta-gotas de LDPE com tampa de rosca de HDPE

Apresentações:

- 1 frasco conta gotas contendo 5 ml de solução.

APROVADO EM

INFARMED

- 2 frascos conta gotas contendo 5 ml de solução cada.
- 3 frascos conta gotas contendo 5 ml de solução cada.
- 4 frascos conta gotas contendo 5 ml de solução cada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B  
Queluz de Baixo - 2730-055 Barcarena  
Portugal  
Tel: 214 340 000  
Fax: 214 340 099  
E-mail: geral@davi.pt

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo N.º: 9568717 - 1 frasco conta gotas contendo 5 ml de solução  
Registo N.º: 5799655 - 2 frascos conta gotas contendo 5 ml de solução cada  
Registo N.º: 5799663 - 3 frascos conta gotas contendo 5 ml de solução cada  
Registo N.º: 5799671 - 4 frascos conta gotas contendo 5 ml de solução cada

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de junho de 1983

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

24 de julho de 2020