

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BETOPTIC 5 mg/ml collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di BETOPTIC collirio, soluzione contiene 5,6 mg di betaxololo cloridrato (equivalente a 5 mg di betaxololo base). Eccipienti: 1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di benzalconio cloruro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

BETOPTIC 5 mg/ml collirio, soluzione è una soluzione multi dose per uso oftalmico topico. Soluzione isotonica a pH 7.4.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Iperensione intraoculare, glaucoma cronico ad angolo aperto. BETOPTIC è indicato nei pazienti con glaucoma o ipertensione intraoculare sottoposti a terapia contemporanea con più medicinali antiglaucoma.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi clinici per stabilire la sicurezza e l'efficacia di BETOPTIC nei bambini.

##### Uso negli adulti, inclusa la popolazione anziana

Una goccia due volte al giorno, secondo prescrizione medica.

Quando si cambia terapia ad un paziente già trattato con un medicinale antiglaucoma è necessario continuare per il primo giorno il trattamento con il medicinale precedente, aggiungendo una goccia di BETOPTIC in ciascun occhio affetto due volte al giorno. Il giorno seguente si passerà alla terapia con solo BETOPTIC.

Se si effettua l'occlusione nasolacrimale o se si chiudono le palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Ciò può risultare in una diminuzione degli effetti indesiderati sistemici e in un aumento dell'attività locale.

Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, si deve porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone. Informare i pazienti di conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

##### Insufficienza epatica e renale

La sicurezza e l'efficacia di BETOPTIC in pazienti con insufficienza renale ed epatica non sono state stabilite.

#### 4.3. Controindicazioni

BETOPTIC non deve essere usato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo (betaxololo), o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- patologia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale grave o anamnesi di asma bronchiale grave, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave;
- bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco del seno-atriale, blocco atrioventricolare di II o III grado non controllato da pacemaker;
- insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Generale

Come altri medicinali oftalmici applicati localmente, il betaxololo maleato viene assorbito per via sistemica. A causa della presenza del componente beta-adrenergico, il betaxololo, possono verificarsi le stesse reazioni avverse cardiovascolari e polmonari nonché reazioni avverse di altro tipo riscontrate con la somministrazione sistemica di agenti bloccanti beta-adrenergici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche a seguito di somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2

##### Patologie cardiache

In pazienti con patologie cardiovascolari (ad es. patologia cardiaca coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con patologie cardiovascolari devono essere tenuti sotto osservazione per segni di peggioramento di queste patologie e delle reazioni avverse.

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado, a causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione.

##### Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi/patologie circolatorie periferiche (come gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

##### Patologie respiratorie

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, inclusa morte per broncospasmo in pazienti con asma.

I pazienti con asma bronchiale da lieve a moderata, anamnesi di asma bronchiale da lieve a moderata o con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da lieve a moderata, devono essere trattati con cautela.

##### Ipoglicemia/diabete

Nei pazienti affetti da ipoglicemia spontanea o diabete mellito, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela, in quanto possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

##### Ipertiroidismo

I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

##### Patologie corneali

I beta-bloccanti oftalmici possono provocare secchezza degli occhi. I pazienti affetti da patologie corneali devono essere trattati con cautela.

##### Reazioni anafilattiche

Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con una anamnesi di atopica o reazione anafilattica grave verso vari allergeni possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta

esposizione a tali allergeni e non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usate per trattare reazioni anafilattiche.

#### Distacco della coroide

Con la somministrazione di terapia che riduce la produzione dell'umore acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure filtranti è stato segnalato distacco della coroide.

#### Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il betaxololo viene somministrato a pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso di due agenti beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Anestesia in caso di intervento chirurgico

Le preparazioni oftalmiche di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti, ad esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato qualora il paziente riceva betaxololo.

#### Debolezza muscolare

È stato riportato che gli inibitori del recettore beta-adrenergico sono in grado di potenziare la debolezza muscolare collegata a certi sintomi di miastenia grave (ad es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata).

#### Benzalconio cloruro

BETOPTIC contiene 0,1 mg di benzalconio cloruro per 1 ml.

Benzalconio cloruro può causare irritazione oculare ed è nota l'azione di scolorimento delle lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Informare i pazienti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di BETOPTIC collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione prima di reinserirle.

Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati specifici studi di interazione farmacologica con betaxololo.

Esiste la possibilità di effetti additivi con conseguente insorgenza di ipotensione e/o bradicardia marcata quando i beta-bloccanti in soluzione oftalmica sono somministrati in concomitanza a calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

I beta-bloccanti possono ridurre la risposta all'adrenalina usata per il trattamento di reazioni anafilattiche. Si raccomanda particolare cautela in pazienti con anamnesi di atopia o anafilassi.

Occasionalmente è stata segnalata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti del betaxololo sulla fertilità maschile o femminile.

#### Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di betaxololo in donne in gravidanza. Il betaxololo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia assolutamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rilevato effetti di malformazione ma mostrano un rischio di ritardo della crescita intrauterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. Inoltre, nel neonato sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (ad es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se si somministra BETOPTIC fino al parto, il neonato deve essere monitorato attentamente durante i primi giorni di vita.

#### Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno, e possono potenzialmente causare gravi effetti indesiderati nei bambini allattati al seno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione di betaxololo collirio, è improbabile che siano presenti nel latte materno quantità sufficienti a provocare i sintomi clinici del beta-blocco nel lattante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come con qualsiasi collirio, l'annebbiamento transitorio della vista, nonché altri disturbi della visione, possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

In studi clinici, la reazione avversa correlata all'uso del collirio contenente betaxololo riportata più frequentemente è stata il fastidio oculare transitorio.

##### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Come altri farmaci oftalmici applicati localmente, il betaxololo viene assorbito per via sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza degli eventi avversi sistemici dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono reazioni osservate nell'ambito della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

Le reazioni avverse elencate nella seguente tabella sono state riportate con betaxololo nel corso di studi clinici e sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , fino a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ , fino a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ , fino a  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie cardiache	<i>Non comune</i>	bradicardia, tachicardia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	cefalea
	<i>Raro</i>	sincope
Patologie dell'occhio	<i>Molto comune</i>	fastidio oculare
	<i>Comune</i>	visione offuscata, lacrimazione aumentata, sensazione di corpo estraneo negli occhi
	<i>Non comune</i>	cheratite puntata, cheratite, congiuntivite, blefarite, acuità visiva ridotta,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
		compromissione della visione, fotofobia, dolore oculare, occhio secco, astenopia, blefarospasmo, sensibilità oculare anormale, prurito oculare, secrezione oculare, croste del margine palpebrale, infiammazione oculare, irritazione oculare, patologia della congiuntiva, edema congiuntivale, iperemia oculare
	<i>Raro</i>	cataratta
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	asma, dispnea, rinite
	<i>Raro</i>	tosse, rinorrea
Patologie gastrointestinali	<i>Non comune</i>	nausea
	<i>Raro</i>	disguesia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Raro</i>	dermatite, eruzione cutanea
Patologie vascolari	<i>Raro</i>	ipotensione
Disturbi psichiatrici	<i>Raro</i>	ansia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Raro</i>	Libido diminuita

La tabella seguente riporta ulteriori reazioni avverse rilevate durante l'esperienza post-marketing. La frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	insonnia, depressione
Patologie del sistema nervoso	capogiro
Patologie dell'occhio	eritema della palpebra
Patologie cardiache	aritmia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	alopecia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state osservate con beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente presentarsi con BETOPTIC:

<u><i>Disturbi del sistema immunitario</i></u>	reazioni allergiche sistemiche, incluso angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica
<u><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></u>	ipoglicemia
<u><i>Disturbi psichiatrici</i></u>	insonnia, depressione, incubi, perdita della memoria
<u><i>Patologie del sistema nervoso</i></u>	sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento dei segni e sintomi della miastenia gravis, capogiri, parestesia e cefalea
<u><i>Patologie dell'occhio</i></u>	segni e sintomi di irritazione oculare (ad es. bruciore, dolore puntorio, prurito, lacrimazione, rossore), blefarite, cheratite, visione offuscata e distacco della corioide a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego),

	diminuita sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale, ptosi, diplopia
<u>Patologie cardiache</u>	bradicardia, dolore toracico, palpitazioni, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca
<u>Patologie vascolari</u>	ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	broncospasmo (soprattutto in pazienti con preesistente malattia broncospastica), dispnea, tosse
<u>Patologie gastrointestinali</u>	disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, eruzione cutanea
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	mialgia
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>	disfunzione sessuale, riduzione della libido
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	astenia/affaticamento

Sono stati riportati rari casi di diminuzione della sensibilità corneale, anisocoria e neurosi depressiva dopo instillazione di BETOPTIC.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici con BETOPTIC per stabilire la sicurezza e l'efficacia nei bambini (vedere Paragrafo 4.2).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di ingestione accidentale, i sintomi del sovradosaggio da beta-bloccanti possono includere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca e broncospasmo.

In caso di sovradosaggio con BETOPTIC, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Il betaxololo, agente bloccante beta-1-adrenergico, cardioselettivo, non possiede una significativa attività stabilizzante di membrana (anestetica locale) ed è privo di azione simpaticomimetica intrinseca.

Il betaxololo non presenta effetti significativi sulla funzione polmonare misurata come FEV<sub>1</sub>, FVC (Forced Vital Capacity) FEV<sub>1</sub>/FVC e non si sono verificati casi di blocco beta-adrenergico a livello cardio-vascolare.

Somministrato per via topica oculare, il betaxololo ha la proprietà di ridurre la pressione endoculare (IOP) sia normale che elevata, accompagnata o meno da glaucoma. Studi clinici (tre anni di trattamento) hanno dimostrato che questa attività si mantiene nel tempo, con una diminuzione media dei valori di pressione endoculare intorno al 25% rispetto al valore di base.

Gli antagonisti adrenergici (bloccanti) probabilmente agiscono sulla produzione di umore acqueo e sulla facilità di deflusso legate ad una variazione di pressione endoculare. L'attività del betaxololo si evidenzia dopo circa 30 minuti dalla somministrazione topica e raggiunge il picco di massima riduzione della pressione endoculare entro 1 o 2 ore.

Il betaxololo riduce la IOP agendo sulla produzione di umore acqueo, come dimostrato dalla tonografia e dalla fluorofotometria.

BETOPTIC collirio è risultato, in genere, ben tollerato anche da pazienti glaucomatosi portatori di lenti a contatto e da pazienti afachici. BETOPTIC collirio non produce miosi o spasmi accomodativi. BETOPTIC collirio si è mostrato sicuro ed efficace in studi clinici controllati su 82 pazienti con disturbi reattivi alle vie respiratorie, trattati per un periodo medio di 15 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi farmacocinetici condotti con betaxololo cloridrato marcato, confermati da dati clinici, dimostrano che betaxololo cloridrato ha una rapida penetrazione attraverso il tessuto corneale e raggiunge alte concentrazioni nei tessuti oculari, ma non supera in quantità apprezzabili la barriera oculo-ematica. Per quest'ultimo motivo, pur essendo un bloccante beta-1-selettivo, presenta minori effetti sistemici sul battito cardiaco, sulla pressione sanguigna e sulla funzione polmonare.

L'attività del betaxololo si manifesta generalmente entro 30 minuti dalla somministrazione raggiungendo il picco massimo 2 ore dopo la somministrazione. Una dose singola riduce la pressione intraoculare per un periodo di 12 ore.

Dopo la somministrazione oculare locale, il betaxololo viene assorbito per via sistemica con una concentrazione plasmatica massima media di 1,1 ± 0,8 ng/mL. Possono verificarsi assorbimento sistemico e sintomi dei medesimi effetti indesiderati come nel caso della somministrazione per via orale (vedere Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

### Tossicologia

#### 1. Tossicità acuta

La DL<sub>50</sub> del betaxololo cloridrato somministrato per via orale nel topo è di 428,7 mg/kg (377,2 - 717,5 mg/kg) e di 42,6 mg/kg (39,5 - 46,0 mg/kg) per via endovenosa. La DL<sub>50</sub> nel ratto è di 1050 mg/kg (946 - 1166 mg/kg) per via orale e di 39 mg/kg (33 - 46 mg/kg) per via endovenosa.

#### 2. Tossicità sub-acuta e cronica

Diversi studi mostrano come betaxololo sia estremamente ben tollerato nelle differenti specie di animali, somministrato sia per via orale che per via endovenosa. BETOPTIC collirio, somministrato in conigli per un anno, due volte al giorno, non determinò alcun effetto secondario locale e/o sistemico.

#### 3. Cancerogenesi

Studi a lungo termine eseguiti per somministrazione orale di betaxololo cloridrato nel topo alle dosi di 3; 20; 60 mg/kg/dì e nel ratto alle dosi di 6; 12; 48 mg/kg/dì hanno dimostrato che il farmaco non è cancerogeno.

#### 4. Mutagenicità

In una serie di test *in vitro* e *in vivo* effettuati su cellule di batteri e di mammiferi, il betaxololo non ha mostrato alcun effetto mutageno.

### **5. Teratogenicità**

C'è stata evidenza di una perdita post-impianto correlata al farmaco nei conigli e nei ratti a livelli di dose orale di betaxololo superiori a 12 mg/kg di peso corporeo e a 128 mg/kg di peso corporeo, rispettivamente. Tuttavia, il betaxololo non ha manifestato alcun effetto teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro, disodio edetato, sodio cloruro, sodio idrossido e/o acido cloridrico, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non usare dopo la data di scadenza.

Il prodotto non deve essere usato oltre 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone contagocce da 5 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 025899016 - flacone contagocce da 5 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 19/05/1986

Rinnovo: 31/05/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco