RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CUSIMOLOL
5 mg/ml Collirio, soluzione
timololo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg/ml Collirio, soluzione - 1 ml contiene:
Principio attivo: timololo maleato 6,8 mg (pari a 5 mg/ml di timololo base).

Eccipienti con effetti noti
benzalconio cloruro 0,5 mg per 5 ml (equivalente a 0,1 mg/ml) , tampone fosfato 59 mg per 5 ml (equivalente a 11,8 mg/ml).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione oculare, glaucoma ad angolo aperto, pazienti afachici con glaucoma, glaucoma secondario.
Può essere usato in combinazione con altri farmaci antiglaucoma.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Una goccia nell'occhio(i) affetto(i) due volte al giorno.

L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso lacrimale o abbassando la palpebra per 2 minuti. In questo modo si può ottenere la riduzione degli effetti indesiderati sistemici e l'aumento dell'attività locale.

4.3. Controindicazioni

Come per tutti i prodotti contenenti agenti bloccanti il recettore beta, il timololo è controindicato nei pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo (timololo maleato), o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusi asma bronchiale o un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker.
- Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Solo per uso oftalmico.

Come altre sostanze oftalmiche per applicazione topica il timololo maleato viene assorbito per via sistemica. A causa della componente beta-adrenergica del timololo maleato possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni indesiderate osservate con le sostanze beta-bloccanti adrenergiche somministrate per via sistemica. L'incidenza di Reazioni Avverse Sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati segnali di peggioramento di tali malattie e reazioni indesiderate.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Disturbi vascolari

I pazienti con gravi alterazioni/disturbi circolatori periferici (per esempio gravi forme di malattia di Raynauld o di sindrome di Raynauld) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

CUSIMOLOL deve essere usato con cautela in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica da lieve a moderata e solo se i benefici potenziali superano il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea o in pazienti affetti da diabete labile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

Ipertiroidismo

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

Patologie corneali

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza degli occhi. I pazienti con malattia corneale devono essere trattati con cautela.

Altre sostanze beta-bloccanti
L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo maleato viene somministrato a pazienti che ricevono già un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (v. paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche
Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopia o di reazione anafilattica grave ad una pluralità di allergeni possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco di coroide
E' stato riportato distacco di coroide in seguito a somministrazione di terapia per la riduzione della produzione di umore acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure filtranti.

Anestesia chirurgica
Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta assumendo timololo maleato.

Lenti a contatto
CUSIMOLOL contiene benzalconio cloruro.

CUSIMOLOL contiene benzalconio cloruro
Questo medicinale contiene 0,5 mg di benzalconio cloruro per 5 ml che è equivalente a 0,1 mg/ml.
Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. Tolga le lenti a contatto prima di usare questo medicinale e aspetti 15 minuti prima di riapplicarle.
Benzalconio cloruro può anche causare irritazione agli occhi specialmente se ha l'occhio secco o disturbi alla cornea (lo strato trasparente più superficiale dell'occhio). Se prova una sensazione anomala all'occhio, di bruciore o dolore dopo aver usato questo medicinale, parli con il medico.

CUSIMOLOL contiene tampone fosfato
Questo medicinale contiene 59 mg di tampone fosfato per 5 ml che è equivalente a 11,8 mg/ml.
Se ha un grave danno allo strato trasparente più esterno dell'occhio (la cornea), i fosfati possono causare in casi molto rari macchie opache sulla cornea dovute ad accumulo di calcio durante il trattamento.

Debolezza muscolare

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

E' stato riportato che gli agenti beta-bloccanti potenziano la debolezza muscolare collegata a certi sintomi di miastenia (es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione di altri farmaci con timololo maleato.

Potrebbero manifestarsi effetti additivi quali ipotensione e/o bradicardia marcata nei casi in cui un beta-bloccante in soluzione oftalmica venga somministrato in concomitanza con calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

Durante il trattamento combinato con gli inibitori CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e il timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es., riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Occasionalmente è stata riportata midriasi in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di CUSIMOLOL sulla fertilità umana.

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di timololo maleato nelle donne in gravidanza. Il timololo maleato non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. In aggiunta, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia).
Se CUSIMOLOL viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato durante i primi giorni di vita.

Allattamento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

Non sono stati condotti studi sull'effetto di questo medicinale sulla capacità di guidare. Durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari diversi, si deve tener conto del fatto che occasionalmente possono verificarsi disturbi visivi inclusi cambiamenti di rifrazione, diplopia, ptosi, episodi frequenti di visione offuscata lieve e transitoria ed episodi occasionali di vertigini o affaticamento. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli e usare macchinari se si presentano questi sintomi.
CUSIMOLOL altera lievemente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.
Come con qualsiasi collirio, l'annebbiamento transitorio della vista, nonchè 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

Riassunto del profilo di sicurezza
Negli studi clinici le reazioni avverse più comuni sono risultate l'iperemia e l'irritazione oculare, che si sono manifestate rispettivamente in circa il 5% e 2% dei pazienti

Come altri farmaci oftalmici applicati localmente, il timololo maleato viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli rilevati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di Reazioni Avverse Sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo la somministrazione sistemica. Le reazioni indesiderate elencate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti per uso oftalmico.

Le reazioni avverse elencate nella seguente tabella sono state riportate con timololo maleato collirio nel corso di studi clinici e sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, fino a <1/10), non comune (≥1/1000, fino a <1/100), raro (≥1/10.000, fino a <1/1000) 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	**Reazioni avverse**
Disturbi psichiatrici	*Raro:* depressione.
Patologie del sistema nervoso	*Non comune:* cefalea.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Raro: ischemia cerebrale, capogiro, emicrania.
Patologie dell'occhio	*Comune:* visione offuscata, dolore oculare, irritazione oculare, iperemia oculare. *Non comune*: erosione corneale, cheratite puntata, cheratite, irite, congiuntivite, blefarite, colorazione della cornea, acuità visiva ridotta, fotofobia, occhio secco, fastidio oculare, lacrimazione aumentata, secrezione oculare, prurito oculare, croste del margine palpebrale, sensibilità oculare anormale, sensazione di corpo estraneo negli occhi, infiammazione della camera anteriore, edema palpebrale, iperemia congiuntivale. *Raro*: uveite, patologia corneale, diplopia, astenopia, eczema delle palpebre, eritema della palpebra, patologia della palpebra, prurito palpebrale, edema congiuntivale, pigmentazione corneale, crescita delle ciglia.
Patologie cardiache	*Non comune:* bradicardia. *Raro*: infarto del miocardio.
Patologie vascolari	*Non comune:* ipotensione. *Raro:* aumento della pressione sanguigna, edema periferico, sensazione di freddo alle estremità.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Non comune:* asma, bronchite, dispnea *Raro:* malattia polmonare ostruttiva cronica, broncospasmo, tosse, sibilo, congestione nasale, infezione del tratto respiratorio superiore.
Patologie gastrointestinali	*Non comune:* disgeusia. *Raro:* dispepsia, fastidio addominale, bocca secca.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	*Raro:* tumefazione del viso, eritema, iperidrosi.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Non comune:* affaticamento. *Raro:* astenia, fastidio toracico.

La tabella seguente riporta ulteriori reazioni avverse rilevate durante l'esperienza post-marketing. La frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili.
All'interno di ciascuna classe di Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse**
Disturbi del sistema immunitario	Angioedema, ipersensibilità.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia.
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni, insonnia,amnesia, incubi.
Patologie del sistema nervoso	Accidente cerebrovasculare, sincope, parestesia
Patologie dell'occhio	Distacco di coroide (in seguito a chirurgia filtrante - v. par. 4.4), ptosi palpebrale.
Patologie cardiache	Arresto cardiaco, blocco atrioventricolare (completo, di grado inferiore o peggioramento), insufficienza cardiaca congestizia (peggioramento), aritmia, palpitazioni.
Patologie vascolari	Fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi
Patologie gastrointestinali	Vomito, diarrea, nausea.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, psoriasi, eruzione cutanea, alopecia.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artropatia.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzioni sessuali (quali impotenza).

Le reazioni avverse aggiuntive elencate nella seguente tabella sono state osservate con beta-bloccanti oftalmici e potrebbero potenzialmente presentarsi anche con CUSIMOLOL:

Disturbi del sistema immunitario	Lupus eritematoso sistemico, reazioni allergiche sistemiche, incluso angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica.
Patologie del sistema nervoso	Aumento di segni e sintomi della miastenia grave.
Patologie dell'occhio	Sensibilità corneale ridotta.
Patologie cardiache	Dolore al torace, edema, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con preesistente malattia broncospastica).
Patologie della cute e del tessuto	Eruzione cutanea psorasiforme o

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sottocutaneo	aggravamento della psoriasi.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Diminuzione della libido.

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili dati specifici. In caso di ingestione accidentale, i sintomi del sovradosaggio da beta-bloccanti possono includere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca acuta e broncospasmo.
In caso di sovradosaggio con CUSIMOLOL, occorre prendere in considerazione le seguenti misure:

1. Somministrazione di carbone attivo, se il farmaco è stato ingerito. Studi hanno dimostrato che il timololo non può essere eliminato mediante emodialisi.
2. Bradicardia sintomatica: atropina solfato, da 0,25 a 2 mg endovena, deve essere impiegata per indurre blocco vagale. Se la bradicardia persiste deve essere somministrata con cautela isoprenalina cloridrato per via endovenosa. Nei casi refrattari deve essere preso in considerazione l'uso di un pacemaker cardiaco.
3. Ipotensione: deve essere impiegato un agente pressorio simpaticomimetico come la dopamina, la dobutamina o la noradrenalina. Nei casi refrattari, si è dimostrato utile l'impiego di glucagone.
4. Broncospasmo: deve essere impiegata l'isoprenalina cloridrato. Deve essere preso in considerazione l'impiego addizionale di aminofillina.
5. Scompenso cardiaco acuto: deve essere instaurata immediatamente la terapia convenzionale con digitalici, diuretici ed ossigeno. Nei casi refrattari è consigliabile l'impiego di aminofillina per via endovenosa. Questa può essere seguita, se necessario, dal glucagone, che si è dimostrato utile.
6. Blocco cardiaco (di II o III grado): devono essere impiegati l'isoprenalina cloridrato o un pacemaker.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, PREPARATI ANTIGLAUCOMA E MIOTICI, codice ATC: S01ED01

Il timololo maleato è un agente bloccante dei recettori adrenergici beta1 e beta2 (non-selettivo) che non presenta una significativa attività intrinseca simpaticomimetica, né attività depressiva diretta a livello del miocardio o effetto anestetico locale (stabilizzante di membrana).

Il blocco dei recettori beta-adrenergici riduce il lavoro cardiaco sia nei soggetti sani sia nei pazienti con disturbi cardiaci. Nei pazienti con grave riduzione della funzione miocardica il blocco dei recettori beta-adrenergici può inibire l'effetto stimolatore del sistema nervoso simpatico necessario per mantenere la funzione cardiaca.

A livello di bronchi e bronchioli, il blocco dei recettori beta-adrenergici provoca un aumento della resistenza delle vie aeree in seguito a una mancata attività para-simpatica. Questo effetto è potenzialmente pericoloso nei pazienti affetti da asma o altre condizioni broncospastiche.

Somministrato per via topica oculare il timololo ha la proprietà di ridurre la pressione endoculare sia normale sia elevata, in presenza o meno di glaucoma. La pressione endoculare elevata rappresenta uno dei principali fattori di rischio nella patogenesi della perdita del campo visivo nel glaucomatoso. Quanto più elevata è la pressione endoculare, tanto maggiore è la probabilità che si verifichino perdita del campo visivo e danno al nervo ottico.

L'esatto meccanismo dell'azione ipotensiva oculare del timololo in soluzione oftalmica non è chiaramente definito fino ad oggi. Studi eseguiti sull'uomo mediante la tonografia e la fluorofotometria suggeriscono che l'azione possa essere correlata a una riduzione della produzione di umore acqueo. Tuttavia in alcuni studi è stato anche osservato un leggero aumento della capacità di deflusso. A differenza dei miotici, il timololo riduce la pressione endoculare con effetto minimo o nullo sull'accomodazione o sul diametro pupillare. Di conseguenza, modificazioni dell'acuità visiva dovute a un'aumentata accomodazione non sono comuni né si verificano effetti quali visione confusa o offuscata e cecità notturna prodotti dai miotici. Inoltre nei pazienti con cataratta viene evitata l'incapacità di vedere l'opacità intorno al cristallino quando la pupilla è costretta.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'inizio dell'effetto di riduzione della pressione endoculare (IOP) in seguito a somministrazione topica oculare di timololo di solito viene rilevato entro mezz'ora dopo somministrazione singola. L'effetto massimo di solito si registra dopo 1-2 ore e un significativo abbassamento della IOP può essere mantenuto per un periodo di 24 ore con una sola somministrazione. Osservazioni ripetute nell'arco di un anno indicano che l'effetto di riduzione della IOP prodotto da timololo in soluzione oftalmica è ben mantenuto.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi - In uno studio della durata di due anni condotto nel ratto si è osservato un aumento statisticamente significativo (p 0,05)

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

dell'incidenza di feocromocitoma nei ratti maschi per somministrazione orale di dosi 300 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (1 mg/Kg/die). La dose massima per somministrazione singola orale raccomandata nell'uomo è di 30 mg di timololo. Una goccia di soluzione oftalmica di timololo 5 mg/ml contiene circa 1/150 di questa dose, cioè circa 0,2 mg. Simili effetti non sono stati osservati nei ratti con somministrazioni orali pari a 25 o 100 volte la dose orale massima raccomandata. In uno studio condotto nel topo somministrando timololo per via orale nel periodo di vita, si sono verificati aumenti statisticamente significativi (p 0,05) nell'incidenza di tumori polmonari benigni e maligni e polipi uterini benigni nelle femmine al dosaggio di 500 mg/Kg/die. C'è stato anche un significativo aumento di adenocarcinomi mammari allo stesso dosaggio. Ciò è stato associato ad aumento di prolattina nel siero che si verifica nel topo femmina somministrando timololo a questo dosaggio, ma non ai dosaggi di 5 o 50 mg/Kg/die. Un aumento nell'incidenza di adenocarcinoma mammario nei roditori è stato associato con la somministrazione di altri farmaci che provocano aumento di prolattina nel siero, ma non è stata stabilita nessuna correlazione tra i livelli di prolattina nel siero e i tumori al seno nella donna. Inoltre, nella donna, somministrazioni orali fino a 60 mg di timololo maleato (dose orale massima raccomandata nell'uomo) non hanno provocato modificazioni clinicamente significative nella prolattina del siero.
Un aumento statisticamente significativo (p 0,05) si è registrato nell'aumento globale di neoplasmi nel topo femmina al dosaggio di 500 mg/Kg/die.
Mutagenesi - timololo maleato è risultato privo di potere mutageno *in vivo* (nel topo) mediante test del micronucleo e analisi citogenetiche (dosi fino a 800 mg/Kg) e *in vitro* mediante test di trasformazione neoplastica cellulare (fino a 100 g/ml). Nel test di Ames le più alte concentrazioni di timololo impiegate, (5000 e 10000 g/piatto) sono state associate con un aumento statisticamente significativo (p 0,05) di reversioni osservate nel ceppo TA100 (in sette repliche), ma non negli altri tre ceppi. Nei saggi con il tester TA100 non è stata osservata una relazione evidente dose - risposta, né si è raggiunto il valore 2, solitamente considerato il criterio per considerare positivo il test di Ames.
Effetti sulla riproduzione - Studi sulla riproduzione e sulla fertilità condotti nel ratto non hanno evidenziato effetti avversi sulla fertilità del maschio o della femmina somministrando dosi di farmaco fino a 150 volte superiori alla dose orale massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio fosfato dodecaidrato, **benzalconio cloruro**, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

===

6.3. Periodo di validità

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 30 giorni.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

CUSIMOLOL
032004020 – "5 mg/ml Collirio, Soluzione" Flacone da 5 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 Luglio 1996/26 Marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).