

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BLOCADREN 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: timololo maleato 10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il BLOCADREN è indicato:

- Nel trattamento dell'angina pectoris da cardiopatia ischemica.
- Nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale (inclusa la sindrome cardiaca ipercinetica).
- Nella profilassi dell'insufficienza coronarica per ridurre il rischio del reinfarto e della morte cardiaca, inclusa la morte improvvisa, in coloro che sono sopravvissuti alla fase acuta di un infarto miocardico.
- Nella profilassi dell'attacco di emicrania comune e classica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In tutti i pazienti il raggiungimento della dose giornaliera deve essere raggiunto gradualmente sulla base sintomatica, della frequenza del polso e dei valori pressori. La somministrazione concomitante di altri farmaci può richiedere un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

La durata del trattamento dipende dalla natura della malattia da trattare e deve essere stabilita dal medico. Il prodotto non deve essere bruscamente interrotto. La sospensione della terapia deve essere effettuata sotto controllo del medico.

Angina pectoris:

La terapia deve essere iniziata con 5 mg due o tre volte al di. A seconda della risposta sintomatica, della frequenza del polso e dei valori pressori può essere necessario aumentare il dosaggio. Il primo aumento non deve superare i 10 mg/die in dosi divise. Ulteriori aumenti non debbono superare i 15 mg/die in dosi divise. Ci deve essere un intervallo di almeno tre giorni quando si aumenta il dosaggio.

La posologia raccomandata varia da 15 a 45 mg di BLOCADREN al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene una risposta terapeutica con dosi comprese tra i 35 ed i 45 mg/die.

Ipertensione arteriosa:

Intraprendere la terapia con 10 mg una o due volte al giorno. A seconda della risposta del paziente, aumenti del dosaggio possono essere fatti sino ad un massimo di 60 mg/die. Dosaggi giornalieri superiori ai 20 mg debbono essere dati in dosi divise.

Profilassi della insufficienza coronarica:

La dose per la prevenzione a lungo termine in pazienti sopravvissuti alla fase acuta di un infarto miocardico è di 10 mg due volte al dì per via orale.

Profilassi dell'attacco di emicrania:

La dose raccomandata nel trattamento profilattico dell'emicrania comune o classica va da 10 a 20 mg somministrati in un'unica dose per via orale.

Pazienti con insufficienza renale grave: nei soggetti con marcata riduzione della funzionalità renale sottoposti a dialisi, particolare attenzione richiede la somministrazione di dosi singole pari o superiori a 20 mg che possono essere seguite da spiccate reazioni ipotensive.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

BLOCADREN è un medicinale da somministrare per via orale; poiché l'assorbimento del timololo non è modificato dalla presenza di cibo, BLOCADREN può essere assunto indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza cardiaca se non adeguatamente controllata (vedere paragrafo 4.4)
- Scompenso cardiaco conclamato (vedere paragrafo 4.4).
- Bradicardia sinusale (< 45-50 bpm).
- Blocco AV di secondo e terzo grado.
- Shock cardiogeno.
- Sindrome del seno malato (incluso blocco seno-atriale).
- Grave malattia vascolare periferica o malattia di Reynaud (gravi disturbi circolatori periferici) (vedere paragrafo 4.4).
- Angina di Prinzmetal.
- Broncospasmo (inclusa l'asma bronchiale) o anamnesi di broncospasmo o broncopneumopatia cronica ostruttiva severa.
- Pazienti in trattamento con inibitori della monoamino ossidasi.
- Feocromocitoma non trattato.
- Acidosi metabolica.
- Ipotensione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Patologie cardiache

In pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. Malattia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata in modo critico 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 di reazioni avverse. La stimolazione simpatica può essere essenziale per sostenere il circolo in individui con diminuita attività contrattile e miocardica, e la sua inibizione per blocco dei recettori β -adrenergici può portare alla comparsa di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente. Sebbene i β -bloccanti debbono essere evitati nell'insufficienza cardiaca congestizia conclamata, essi se necessario, possono essere usati con cautela in pazienti con anamnesi di insufficienza che siano ben compensati, (trattati, in cui la condizione è stabilizzata), usualmente insieme a digitale e diuretici. Sia la digitale che il timololo maleato rallentano la conduzione AV. Nel caso che l'insufficienza cardiaca persista, la terapia con BLOCADREN deve essere gradualmente interrotta (vedere "Rischi connessi alla brusca sospensione della terapia").

I beta-bloccanti possono indurre bradicardia. Se la frequenza cardiaca diminuisce a meno di 50-55 battiti al minuto a riposo e il paziente manifesta sintomi correlati alla bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto.

Pazienti senza anamnesi di insufficienza cardiaca:

la depressione continuata del miocardio con β -bloccanti per un determinato periodo di tempo può, in qualche caso, dar luogo ad insufficienza cardiaca. Al primo segno o sintomo di insufficienza cardiaca, i pazienti in trattamento con BLOCADREN, devono essere digitalizzati e/o assumere un diuretico, e si deve osservare attentamente la risposta. Se l'insufficienza cardiaca persiste, nonostante l'adeguata digitalizzazione e la terapia diuretica, BLOCADREN deve essere interrotto.

Disturbi circolatori periferici

Nei pazienti con disturbi circolatori periferici (malattia o sindrome di Reynaud, claudicatio intermittente), i beta-bloccanti devono essere usati con grande cautela poiché può verificarsi un aggravamento di questi disturbi.

Blocco cardiaco di primo grado

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

Broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado lieve o moderato

Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado lieve o moderato (bronchite cronica, enfisema) che possono presentare una componente broncospastica non allergica (vedere paragrafo 4.3) in linea di principio non dovrebbero assumere sostanze β -bloccanti; nel caso che la somministrazione fosse necessaria, essa deve essere effettuata con molta cautela perché tali farmaci sono capaci di contrastare la risposta, a livello dei β_2 recettori, delle catecolamine endogene ed esogene.

Sono state riportate a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti reazioni respiratorie incluse morte dovuta al broncospasmo.

Malattie della cornea

I beta-bloccanti possono indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Chirurgia maggiore: è motivo di controversia se sia necessario o desiderabile interrompere la terapia con β -bloccanti prima di un intervento di chirurgia maggiore. Il blocco dei recettori β -adrenergici compromette la capacità del cuore a rispondere agli stimoli riflessi mediati per via β -adrenergica. Ciò può aumentare il rischio dell'anestesia generale nelle procedure chirurgiche. In alcuni pazienti trattati con bloccanti β -adrenergici si è avuta una severa e protratta ipotensione durante l'anestesia. È stata anche riportata difficoltà nel reinstaurare e mantenere il battito cardiaco. Per questi motivi, in pazienti che vadano incontro ad intervento chirurgico, viene talvolta raccomandata la graduale sospensione del trattamento con β -bloccanti. Se necessario, durante l'intervento, gli effetti dei bloccanti β -adrenergici possono essere annullati dalla somministrazione di dosi sufficienti di agonisti quali isoproterenolo, dopamina, dobutamina o levarterenolo (vedere paragrafo 4.5 "Anestesia"). L'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con timololo.

Rischi connessi alla brusca sospensione della terapia.

Esacerbazione della cardiopatia ischemica in seguito a brusca interruzione del trattamento: In pazienti in cui veniva interrotta la terapia con beta-bloccanti, è stata osservata ipersensibilità alle catecolamine. Dopo "brusca" interruzione della terapia si sono verificati esacerbazione dell'angina e, in alcuni casi, infarto del miocardio. Quando venga interrotta la terapia cronica con timololo maleato, in particolare in pazienti con cardiopatia ischemica, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto nell'arco di tempo di una o due settimane ed il paziente deve essere attentamente monitorizzato. Nel caso che l'angina peggiori marcatamente o si sviluppi un'insufficienza coronarica acuta, la somministrazione del timololo maleato deve essere immediatamente ripristinata almeno temporaneamente e devono essere attuate le misure appropriate per il trattamento dell'angina instabile. I pazienti devono essere avvertiti di non interrompere o sospendere la terapia senza aver consultato il medico. Poiché la coronaropatia è malattia comune e può non venire riconosciuta, è prudente non interrompere bruscamente la terapia con timololo maleato, anche in pazienti trattati solo per l'ipertensione.

Poiché il rischio è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Se necessario, la terapia sostitutiva deve essere iniziata contemporaneamente, per prevenire l'esacerbazione dell'angina pectoris.

Altri agenti beta-bloccanti

Gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo maleato viene somministrato ai pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente osservata.

Classi di pazienti a rischio

- Diabete mellito: il BLOCADREN deve essere somministrato con cautela nei pazienti che incorrono in episodi di ipoglicemia spontanea o nei diabetici (specialmente quelli affetti da diabete labile) sotto terapia con insulina o con ipoglicemizzanti orali, poiché il timololo può interferire con la risposta cardiovascolare e possibilmente con la risposta metabolica all'ipoglicemia. I bloccanti β -adrenergici possono mascherare i segni ed i sintomi di una ipoglicemia acuta.
- Tireotossicosi: il blocco β -adrenergico può mascherare alcuni segni clinici (es. tachicardia) dell'ipertiroidismo. Particolare attenzione deve essere posta al trattamento di pazienti in cui si sospetti lo sviluppo di una tireotossicosi, per evitare una brusca interruzione del beta-blocco che potrebbe precipitare una crisi tiroidea.
- Miastenia gravis: il blocco β -adrenergico è riportato potenziare la debolezza muscolare che compare insieme ad alcuni sintomi miastenici (es. diplopia, ptosi, e debolezza generalizzata). Con timololo raramente è stato riportato aumento della debolezza muscolare in alcuni pazienti con sintomi miastenici.
- Pazienti con compromissione della funzione epatica e renale: poiché il BLOCADREN viene parzialmente metabolizzato nel fegato ed è escreto principalmente per via renale, possono essere necessarie riduzioni del dosaggio qualora siano presenti insufficienza epatica e/o renale. Somministrare con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica.
- Allergia/anafilassi: i pazienti, con storia di atopia e reazioni allergiche a vari allergeni, quando sono trattati con β -bloccanti, possono non rispondere all'epinefrina utilizzata per la terapia di reazioni anafilattiche. I beta-bloccanti possono aumentare la sensibilità agli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche.
- Psoriasi: i pazienti con una storia di psoriasi devono assumere beta-bloccanti solo dopo un'attenta valutazione.
- Insufficienza renale grave: sebbene la farmacocinetica del BLOCADREN non venga molto alterata dalla compromissione renale, risposte ipotensive severe sono state osservate in pazienti con marcata riduzione della funzione renale sottoposti a dialisi, dopo dosi di 20 mg. La somministrazione quindi in tali pazienti deve essere particolarmente cauta.
- Insufficienza cerebrovascolare: i beta-bloccanti debbono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cerebrovascolare. Se vengono osservati segni o sintomi che suggeriscono un flusso ematico cerebrovascolare ridotto, si deve prendere in considerazione la possibilità di sospendere questi agenti.

Altre avvertenze.

Sono stati segnalati casi di eruzioni cutanee e / o secchezza oculare associati all'uso di farmaci bloccanti beta-adrenergici. L'incidenza riportata è rara e nella maggior parte dei casi i sintomi si sono risolti al momento della sospensione del trattamento. La sospensione del farmaco deve essere presa in considerazione se tale reazione non è altrimenti spiegabile. La cessazione della terapia con il beta-bloccante dovrebbe essere graduale sebbene i sintomi di astinenza con timololo non sono frequenti.

Interazioni ed eventuali aggiustamenti del dosaggio.

La posologia di BLOCADREN deve essere stabilita caso per caso anche in base alla risposta individuale del paziente e può richiedere aggiustamenti in caso di affezioni e/o terapie concomitanti. Qualora il paziente dimentichi di assumere una dose, la terapia deve continuare secondo quanto prescritto senza compensare eventuali dimenticanze assumendo una dose doppia (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Gravidanza e allattamento.

Studi di teratogenesi, sulla riproduzione e sulla fertilità in animali non hanno mostrato nessun effetto avverso nelle specie testate; tuttavia, poiché non sono disponibili informazioni adeguate circa l'uso del medicinale in gravidanza e durante l'allattamento, BLOCADREN deve essere usato in gravidanza e durante l'allattamento solo se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto e per il bambino (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Speciale attenzione, per il rischio di gravi effetti collaterali o diminuzione dell'effetto terapeutico di BLOCADREN, deve essere posta quando si ritenga necessario associare al timololo maleato una delle seguenti classi di farmaci.

Farmaci beta-bloccanti: l'effetto depressivo dei farmaci beta-bloccanti sulla contrattilità miocardica e sulla conduzione intracardiaca può essere aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci con effetti simili. Sono stati riportati effetti gravi con verapamil, disopiramide, lignocaina e tocainide e possono essere previsti con diltiazem, chinidina, amiodarone e uno qualsiasi degli agenti antiaritmici di classe I. È necessario prestare particolare attenzione quando uno di questi agenti viene somministrato per via endovenosa in pazienti con beta-blocco (vedere anche paragrafo 4.4).

Farmaci depletori di catecolamine: si impone un attento controllo del paziente trattato con farmaci depletori di catecolamine come la reserpina e la guanetidina qualora si instauri una terapia concomitante con BLOCADREN, a causa dei possibili effetti additivi e della comparsa di ipotensione e/o marcata bradicardia, che possono dar luogo a vertigini, sincope o ipotensione ortostatica.

Inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, SSRI): un beta-blocco sistemico potenziato (ad es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione) è stato riportato durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo. La chinidina può inibire il metabolismo epatico del timololo accentuandone gli effetti farmacologici.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei: è stata segnalata attenuazione dell'effetto antiipertensivo dei bloccanti β -adrenergici da parte dei farmaci antiinfiammatori non steroidei. Qualora si instauri una terapia concomitante con questi farmaci, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per avere conferma del raggiungimento dell'effetto terapeutico desiderato.

Farmaci calcio antagonisti: i calcio antagonisti orali possono essere impiegati in associazione ai beta-bloccanti quando la funzione cardiaca è normale, ma debbono essere evitati in pazienti con funzione cardiaca compromessa. La nifedipina può portare all'ipotensione, mentre il verapamil o il diltiazem hanno maggiore propensione a portare a disturbi di conduzione AV o scompenso ventricolare sinistro quando vengono usati con un beta-bloccante. I calcio antagonisti iniettabili debbono essere usati con cautela in pazienti in trattamento con beta-bloccanti.

Digitale: l'uso concomitante di agenti beta-bloccanti con glicosidi digitali può aumentare il tempo di conduzione AV.

Beta bloccanti: I beta-bloccanti aumentano il rischio di "ipertensione di rimbalzo" che può intervenire a seguito della sospensione della clonidina. Quando la clonidina viene utilizzata in associazione con beta-bloccanti non selettivi come il timololo, il trattamento con beta-bloccanti deve essere sospeso diversi giorni prima della graduale sospensione di clonidina. Se si sostituisce la clonidina con la terapia con beta-bloccanti, l'introduzione del beta-bloccante deve essere ritardata di diversi giorni dopo l'interruzione della somministrazione di clonidina.

La somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici, barbiturici e fenotiazine, derivati della diidropiridina come nifedipina o agenti antiipertensivi può aumentare l'effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

Insulina e antidiabetici orali: I beta-bloccanti possono intensificare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina e dei farmaci antidiabetici orali.

Anestesia

- L'anestesista deve essere informato quando il paziente riceve un beta-bloccante. L'uso concomitante di beta-bloccanti e anestetici può attenuare la tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione. La sospensione dei farmaci beta-bloccanti prima dell'intervento chirurgico non è necessaria nella maggior parte dei pazienti. Se il blocco beta viene interrotto in preparazione all'intervento, la terapia deve essere interrotta con almeno 24 ore di anticipo.
- La continuazione del blocco beta riduce il rischio di aritmie durante l'induzione e l'intubazione, tuttavia, il rischio di ipertensione può essere aumentato. Agenti anestetici come etere, ciclopropano e tricloroetilene non devono essere utilizzati mentre alotano, isoflurano, protossido di azoto, agenti di induzione endovenosa, miorilassanti, analgesici narcotici e agenti anestetici locali sono tutti compatibili con il blocco beta adrenergico. Anestetici locali con vasocostrittori aggiunti, ad es. l'adrenalina, dovrebbero essere evitati. La somministrazione endovenosa di atropina può proteggere il paziente dalle reazioni vagali.

Cimetidina, idralazina e rifampicina

La biodisponibilità delle compresse di timololo maleato da 10 mg sarà aumentata dalla co-somministrazione con cimetidina o idralazina e ridotta con rifampicina.

Timololo maleato 10 mg compresse può essere prescritto con vasodilatazione, ma un aumento del flusso sanguigno gastrointestinale può influenzare l'assorbimento e il metabolismo del timololo.

Alcol

L'alcol induce un aumento dei livelli plasmatici di beta-bloccanti epaticamente metabolizzati come il timololo.

Inibitori della prostaglandina sintetasi

Alcuni farmaci inibitori della prostaglandina sintetasi hanno dimostrato la capacità di ridurre l'effetto antiipertensivo dei farmaci beta-bloccanti.

Agenti simpaticomimetici

L'effetto degli agenti simpaticomimetici, ad es. l'isoprenalina, il salbutamolo, sarà ridotto dall'uso concomitante di beta-bloccanti. Inoltre, i simpaticomimetici possono contrastare l'effetto degli agenti beta-bloccanti.

Preparazioni di ergot

Gli effetti avversi vasocostrittori delle preparazioni di ergot possono essere potenziati durante il trattamento dell'emicrania con farmaci beta-bloccanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati eseguiti studi adeguati e ben controllati in gravidanza.

BLOCADREN deve essere usato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

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

Allattamento

A causa del potenziale rischio di effetti secondari gravi del timololo in bambini allattati al seno, la decisione di interrompere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con timololo deve essere presa tenendo conto dell'importanza della terapia con timololo per la madre.

Il timololo maleato è presente nel latte materno (rapporto latte: plasma 0,8). Pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di questo medicinale.

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

Non sono stati condotti studi sull'effetto di questo medicinale sulla capacità di guidare.

Possibili effetti indesiderati come disturbi visivi, diplopia, ptosi, visione offuscata ed episodi di vertigini o affaticamento, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari. Il paziente deve aspettare la scomparsa dei sintomi prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso di timololo maleato possono verificarsi effetti collaterali che sono, per la maggior parte, dipendenti dalla dose e legati alle proprietà farmacologiche della sostanza.

La frequenza di effetti collaterali è stata stimata nel corso di studi clinici controllati in pazienti affetti da ipertensione arteriosa e durante l'impiego del timololo per ridurre il rischio del reinfarto e della morte cardiaca, inclusa la morte improvvisa, in coloro che sono sopravvissuti alla fase acuta di un infarto miocardico (vedere anche paragrafo 5.1).

Iipertensione arteriosa

	Timololo Maleate (n=176)	Placebo (n=168)
	%	%
Generali		
Senso di stanchezza/affaticamento	3.4	0.6
Cefalea	1.7	1.8
Dolore toracico	0.6	
Astenia	0.6	
Apparato Cardiovascolare		
Bradycardia	9.1	
Aritmia	1.1	0.6
Sincope	0.6	
Edema	0.6	1.2
Apparato Digerente		
Dispepsia	0.6	0.6
Nausea	0.6	
Cute		
Prurito	1.1	
Sistema nervoso		
Vertigini	2.0	1.2
Capogiri	0.6	
Parestesia	0.6	
Psichiatrici		
Diminuzione della libido	0.6	
Apparato Respiratorio		
Dispnea	1.7	0.6
Broncospasmo	0.6	

Organi di senso		
Irritazione oculare	1.1	0.6
Tinnitus	0.6	

Queste frequenze possono essere considerate rappresentative dell'incidenza di effetti collaterali in pazienti trattati con timololo maleato in assenza di controindicazioni al trattamento come lo scompenso cardiaco congestizio e le malattie broncospastiche.

Riduzione del rischio del reinfarto e della morte cardiaca, inclusa la morte improvvisa, in coloro che sono sopravvissuti alla fase acuta di un infarto miocardico (The Norwegian multi-center trial)

	Reazione avverse		Sospensione	
	Timololo (n=945)	Placebo (n=939)	Timololo (n=945)	Placebo (n=939)
	%	%	%	%
Astenia/affaticamento	5	1	<1	<1
Frequenza cardiaca <40 battiti/minuto	5	<1	4	<1
Scompenso cardiaco	8	7	3	2
Ipotensione	3	2	3	1
Edema polmonare	2	<1	<1	<1
Claudicatio	3	3	1	<1
Blocco av block di secondo e terzo grado	<1	<1	<1	<1
Blocco seno-atriale	<1	<1	<1	<1
Senso di freddo alle estremità	8	<1	<1	
Nausea e altri disturbi digestivi	8	6	1	<1
Vertigini	6	4	1	
Broncospasmo	2	<1	1	<1

In pazienti con emicrania la frequenza di bradicardia è stata del 5%.

Altri effetti collaterali sono stati registrati durante l'utilizzo clinico.

La frequenza delle reazioni avverse elencate qui di seguito è definita mediante la seguente convenzione:

Molto comune	≥ 1/10	
Comune	≥ 1/100,	< 1/10
Non comune	≥ 1/1.000,	< 1/100
Raro	≥ 1/10.000,	< 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000	
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.	

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	lupus eritematoso sistemico; reazioni allergiche sistemiche tra cui orticaria; irritazione cutanea, eruzione cutanea localizzata e generalizzata; prurito; reazione anafilattica.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	ipoglicemia, iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	disturbo psicotico, allucinazioni,

		incubi, aumento dei sogni, insonnia, depressione, disorientamento, stato confusionale, perdita di memoria, disturbi del sonno.
<i>Disturbi del sistema nervoso:</i>		parestesia, vertigini, cefalea, sonnolenza, sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumenti nei segni e sintomi di miastenia grave, nervosismo, debolezza localizzata, diminuita capacità di concentrazione.
<i>Patologie dell'occhio:</i>		secchezza oculare, compromissione della vista, diplopia, ptosi, segni e sintomi di irritazione oculare (es. bruciore pungente, prurito, lacrimazione arrossamento), blefarite, cheratite, visione offuscata, sensibilità corneale ridotta, erosione corneale.
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>		vertigine
<i>Disturbi cardiaci:</i>		blocco atrioventricolare, bradicardia, arresto cardiaco, palpitazioni, insufficienza cardiaca, cianosi, dolore toracico, edema, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, peggioramento dell'angina pectoris.
<i>Disturbi vascolari:</i>		ipotensione, fenomeno di Raynaud, aumento di una claudicatio intermittente esistente; freddezza periferica, vasodilatazione.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>		dispnea, broncospasmo (in pazienti con asma bronchiale o una storia di problemi asmatici), rantoli, tosse.
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>		fibrosi retroperitoneale, dispepsia, nausea, vomito, diarrea, disgeusia, bocca secca, dolore addominale, epatomegalia.
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>		dermatite allergica; dermatite psoriasiforme; eruzione cutanea eritematosa. Alopecia, angioedema, eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, aumentata pigmentazione, sudorazione, dermatite esfoliativa;
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>		Artralgie, mialgia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>		disfunzione sessuale (come l'impotenza), diminuzione della libido.
<i>Patologie sistemiche e condizioni</i>		debolezza , fatica, dolore alle

<i>relative alla sede di somministrazione:</i>		estremità, ridotta tolleranza allo sforzo fisico, perdita di peso e febbre.
<i>Sistema emolinfopoietico:</i>		porpora non trombocitopenica.
<i>Esami di laboratorio:</i>		anticorpo antinucleare aumentato. Raramente sono state associate all'uso del BLOCADREN modificazioni clinicamente importanti dei parametri standard di laboratorio. Si sono verificati lievi aumenti dell'azotemia, potassiemia e uricemia e lievi diminuzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito, ma senza essere progressivi o associati a manifestazioni cliniche.

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

Sintomi

Tenuto conto delle proprietà farmacologiche del timololo è atteso, in caso di assunzioni di dosi superiori a quelle massime raccomandate, la comparsa di cefalea, vertigini, bradicardia sintomatica, ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, arresto cardiaco, broncospasmo, compromissione della coscienza, coma, occasionalmente iperkaliemia. Le prime manifestazioni di solito compaiono da 20 minuti a 2 ore dopo l'ingestione del farmaco.

Trattamento

In caso di iperdosaggio, si suggeriscono le seguenti misure terapeutiche.

In tutti i casi la terapia con BLOCADREN deve essere sospesa ed il paziente osservato attentamente.

- Il trattamento deve includere un attento monitoraggio della funzione cardiovascolare, respiratoria e renale, glicemia ed elettroliti. Un ulteriore assorbimento può essere impedito dall'induzione di vomito, lavanda gastrica o somministrazione di carbone attivo se l'ingestione è recente. Studi hanno dimostrato che il timololo maleato non può essere rimosso con l'emodialisi.
- In caso di bradicardia sintomatica somministrare per via endovenosa atropina solfato alla dose di 0,25–2 mg. Se la bradicardia persiste, somministrare con cautela isoproterenolo cloridrato per via endovenosa. Nei casi refrattari può essere preso in considerazione l'impiego di un pacemaker cardiaco.
- In caso di complicazioni cardiovascolari, come ipotensione, è necessario un trattamento sintomatico che può richiedere la somministrazione di agenti simpaticomimetici (ad es. noradrenalina, metaraminolo), atropina o agenti inotropi (ad es. dopamina, dobutamina) o levarterenolo. Nei casi refrattari è stato riportato che è utile l'uso del glucagone cloridrato. La stimolazione temporanea potrebbe essere necessaria per il blocco AV. In caso di arresto cardiaco impiegare isoproterenolo cloridrato o un pacemaker cardiaco. Il glucagone può invertire gli effetti dell'eccessivo blocco beta.
- In caso di broncospasmo somministrare isoproterenolo cloridrato e considerare anche l'impiego dell'aminofillina. Stimolanti B2 per via endovenosa, ad es. la terbutalina, possono essere necessari per alleviare il broncospasmo.
- In caso di scompenso cardiaco acuto istituire immediatamente una terapia con digitale, diuretici e ossigeno. Nei casi refrattari è suggerito l'uso dell'aminofillina endovena e seguita se necessario da glucagone cloridrato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Betabloccanti non selettivi, timololo, codice ATC: C07AA06.

BLOCADREN è un farmaco bloccante i recettori beta-adrenergici, non selettivo, che non possiede attività simpaticomimetica intrinseca significativa, attività diretta depressiva sul miocardio o attività anestetica locale.

- *Effetti farmacodinamici*

Studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che il timololo, per le sue proprietà beta-bloccanti

- 1) modifica la frequenza cardiaca a riposo e le modificazioni della frequenza alle variazioni posturali;
- 2) inibisce la tachicardia indotta da isoproterenolo;
- 3) modifica la risposta alla manovra di Valsalva e alla somministrazione di nitrito di amile;
- 4) riduce le modificazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa allo sforzo.

BLOCADREN diminuisce le risposte cronotropa positiva, inotropica positiva, broncodilatatrice e vasodilatatrice, causate dagli agonisti beta-adrenergici. La grandezza di questa diminuita risposta è proporzionale al tono simpatico esistente e alla concentrazione di BLOCADREN al livello dei siti recettoriali. Nei volontari sani, la riduzione della frequenza cardiaca allo sforzo è stata dipendente dalla dose nel range 0,5-20 mg con una riduzione massima del 30% dopo due ore dalla assunzione della dose più alta.

- *Iperensione arteriosa*

Studi clinici hanno dimostrato che il timololo maleato, assunto alle dosi giornaliere di 20-60 mg, riduce la pressione cardiaca senza provocare ipotensione posturale nella maggior parte dei pazienti trattati per ipertensione arteriosa. In questi pazienti la risposta iniziale consiste in una riduzione della gittata cardiaca, una moderata riduzione della pressione arteriosa e un aumento delle resistenze periferiche. Con la continuazione del trattamento si osserva, nell'arco di qualche giorno, una significativa riduzione della pressione arteriosa, la persistenza della riduzione della gittata cardiaca ed un ritorno delle resistenze periferiche al livello preesistente al trattamento. Nella maggior parte dei pazienti è stata riscontrata una riduzione dell'attività della renina. L'effetto del timololo sulla pressione arteriosa si mantiene nella terapia di lunga durata.

Quando la terapia con timololo è sospesa si osserva un ritorno graduale dei valori di pressione arteriosa a quelli preesistenti al trattamento.

- *Effetto cardioprotettivo (The Norwegian multi-center trial)*

In uno studio, in doppio cieco controllato verso placebo, su 1884 pazienti che erano sopravvissuti alla fase acuta di un infarto miocardico, la terapia con timololo maleato, iniziata dopo 7-28 giorni, ha ridotto in maniera statisticamente significativa, in confronto a placebo, la mortalità generale; questo effetto è attribuibile, in primo luogo, alla riduzione della mortalità cardiovascolare. Il timololo ha ridotto in maniera statisticamente significativa la frequenza di morte improvvisa e particolarmente di morte istantanea. L'effetto protettivo del timololo è risultato indipendente dall'età, dal sesso e dalla localizzazione infartuale; inoltre, esso è stato più evidente in soggetti al primo episodio di infarto ed ad alto rischio di morte improvvisa per la presenza, nella fase acuta, di transitoria insufficienza cardiaca, cardiomegalia, fibrillazione e flutter atriale, ipotensione sistolica, livelli delle SGOT (ASAT) quattro volte superiori al valore normale. Il trattamento con timololo ha ridotto anche la frequenza di reinfarti non fatali.

- *Emicrania*

L'efficacia del timololo maleato nella prevenzione di attacchi di emicrania è stata dimostrata in studi clinici, controllati verso placebo, che hanno coinvolto circa 400 pazienti di età compresa tra 18 e 66 anni. La diagnosi più frequente è stata di emicrania comune. Circa il 50% dei pazienti trattati hanno riscontrato una riduzione del 50% degli attacchi; tale riduzione è risultata statisticamente significativa. L'effetto collaterale più frequente è stata la bradicardia (5%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

BLOCADREN è rapidamente assorbito e quasi completamente (circa il 90%) dopo somministrazione orale; entro mezz'ora dalla somministrazione si osservano livelli plasmatici apprezzabili ed i livelli plasmatici massimi vengono raggiunti in circa 1-2 ore. L'assorbimento del timololo maleato non è modificato dalla contemporanea presenza di cibo. I livelli plasmatici dopo somministrazione orale sono circa la metà di quelli che si ottengono dopo somministrazioni della stessa dose per via endovenosa per cui l'effetto di primo passaggio può essere stimato pari al 50% della dose somministrata. L'inizio della sua azione, determinata in base alla riduzione della frequenza del polso, si verifica in genere entro mezz'ora. Questa azione può durare sino a 24 ore.

Distribuzione

Il timololo si lega alle proteine plasmatiche nella misura del 60% con il metodo dell'ultrafiltrazione; valori sensibilmente più bassi (<10%) sono stati osservati con il metodo della dialisi; la clearance totale ed il volume di distribuzione sono stati stimati pari a, rispettivamente, $7,3 (\pm 3.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ e $2,1 (\pm 0.8) \text{ L/kg}$. Studi nell'animale hanno dimostrato che il timololo si concentra nel fegato, nel polmone e nel rene e penetra nel cervello in percentuale minore al metoprololo. Il farmaco si distribuisce nel latte.

Biotrasformazione

Il timololo subisce un intenso metabolismo a livello epatico (80%) con la formazione di metaboliti inattivi. L'enzima interessato nel metabolismo del timololo è il P450, CYP2D6 a livello del quale sono possibili interazioni farmacologiche (es. chinidina).

Eliminazione

Il timololo ha una emivita di circa 4 ore che non subisce sostanziali modifiche nei soggetti affetti da insufficienza renale. Sia il farmaco non modificato (20%) sia i suoi metaboliti inattivi (80%) sono escreti attraverso le urine. Solo una piccola parte del farmaco è rimossa dalla emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti preclinici soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido di mais, indigotina (E 132), magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 40 compresse da 10 mg in blister alluminio-alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico SIT S.r.l. – Via Cavour, 70 – 27035 Mede (PV).

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C.: 024222034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 Ottobre 1991

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco