

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Timololo Angelini 0,25% collirio, soluzione

Timololo Angelini 0,50% collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di Timololo Angelini 0,25% collirio, soluzione contiene:

Principio attivo: timololo 2,5 mg (pari a 3,4 mg/ml di timololo maleato)

1 ml di Timololo Angelini 0,50% collirio, soluzione contiene:

Principio attivo: timololo 5 mg (pari a 6,8 mg/ml di timololo maleato)

Eccipienti con effetti noti: benzalconio cloruro

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Timololo Angelini è indicato in:

- pazienti con ipertensione oculare
- pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto
- pazienti afachici con glaucoma
- pazienti con glaucoma ad angolo stretto e con episodi precedenti di chiusura d'angolo, spontanea o iatrogena, nell'occhio controlaterale, in cui sia necessario ridurre la pressione oculare.

Timololo Angelini è anche indicato come terapia concomitante nel glaucoma pediatrico, che sia inadeguatamente controllato con altre terapie antiglaucoma (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Posologia

La terapia iniziale raccomandata è 1 goccia di Timololo Angelini 0,25% in ogni occhio affetto 2 volte al giorno. Se la risposta clinica non è adeguata, la posologia può essere variata somministrando una goccia allo 0,50% in ogni occhio affetto due volte al giorno. Se la pressione endoculare si mantiene a livelli soddisfacenti, in molti pazienti la terapia può essere proseguita con un'unica somministrazione giornaliera.

Modo di somministrazione

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.

Uso con altri farmaci antiglaucoma: Nel caso fosse necessario un effetto ipotonizzante oculare più marcato, si possono somministrare in associazione miotici colinergici, miotici alfa-bloccanti, adrenergici, prostaglandine, inibitori dell'anidraasi carbonica sistemici o topici. Quando occorre aggiungere Timololo Angelini ad un'altra terapia antiglaucoma, somministrare una goccia di soluzione allo 0,25% nell'occhio affetto ogni 12 ore, oppure di soluzione allo 0,50% in caso di risposta clinica non sufficiente (vedere anche il paragrafo 4.5).

Trasferimento da altra terapia

Quando un paziente viene trasferito da un altro agente beta-bloccante per uso topico oftalmico, questo deve essere sospeso dopo un intero dosaggio giornaliero e iniziare il giorno successivo il trattamento con Timololo Angelini 0,25%: una goccia di Timololo Angelini 0,25% in ogni occhio affetto due volte al giorno. Se la risposta clinica è inadeguata, si può aumentare la dose ad una goccia di Timololo Angelini 0,50% due volte al giorno.

Quando un paziente viene trasferito da una terapia con un singolo agente antiglaucoma che non sia un beta-bloccante per uso topico oftalmico, il primo giorno si continua il trattamento con il farmaco già in uso, aggiungendo una goccia di Timololo Angelini 0,25% in ogni occhio affetto due volte al giorno. Il giorno seguente si sospende completamente il farmaco usato in precedenza e si continua con Timololo Angelini 0,25%. Se è richiesto un dosaggio più alto di Timololo Angelini 0,25%, sostituire con una goccia di Timololo Angelini 0,50% in ogni occhio due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

A causa del numero limitato dei dati disponibili, l'uso del timololo può essere raccomandato solo per il trattamento del glaucoma primario congenito e del glaucoma giovanile primario, per un periodo temporaneo in attesa di una decisione sull'approccio chirurgico e, in caso di fallimento dell'operazione chirurgica, in attesa di altre opzioni.

Posologia

Il medico deve valutare attentamente i rischi e i benefici quando prende in considerazione l'utilizzo di una terapia con timololo in pazienti in età pediatrica. L'uso del timololo deve essere preceduto da un'attenta anamnesi e esame del paziente pediatrico in modo da poter individuare la presenza di anomalie sistemiche.

Non è possibile dare alcuna raccomandazione specifica sul dosaggio, a causa del numero limitato di dati clinici a disposizione (vedere anche il paragrafo 5.1).

Tuttavia, se i benefici superano i rischi, si raccomanda di utilizzare la più bassa concentrazione di principio attivo disponibile, una volta al giorno. Se la pressione intraoculare (PIO) non è sufficientemente tenuta sotto controllo, si può prendere in considerazione la prudente somministrazione di un massimo di due gocce al giorno in ogni occhio affetto dalla patologia. Se applicato due volte al giorno, si consiglia di mantenere un intervallo di 12 ore tra le due somministrazioni.

Inoltre i pazienti, in particolare i neonati, dopo l'applicazione della prima dose devono essere tenuti sotto stretta osservazione per almeno una o due ore in ambulatorio e strettamente monitorati per valutare l'insorgenza di effetti collaterali a livello oculare o sistemico, fino a quando viene eseguito l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda l'uso pediatrico, può già essere sufficiente utilizzare una concentrazione di principio attivo dello 0,1%.

Nei bambini, la posologia e la durata di trattamento devono essere stabiliti dal medico su base individuale.

Modo di somministrazione

Applicare una sola goccia di prodotto ad ogni somministrazione, per limitare l'insorgenza di potenziali eventi avversi.

L'assorbimento sistemico dei beta-bloccanti somministrati a livello topico può essere ridotto tramite l'occlusione nasolacrimale e tenendo gli occhi chiusi per il tempo più lungo possibile (es. 3-5 minuti) dopo l'applicazione delle gocce.

Vedere anche i paragrafi 4.4, 5.2.

Durata del trattamento

Da utilizzare per un trattamento temporaneo in soggetti in età pediatrica (vedere anche il paragrafo 4.2 "Popolazione pediatrica").

4.3 Controindicazioni

Timololo Angelini è controindicato in pazienti con:

- Patologia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale o grave malattia polmonare ostruttiva cronica
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di II o III grado non controllato da pace-maker
- Insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno
- Ipersensibilità al principio attivo (timololo maleato) o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Controindicato in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come altri medicinali oftalmici applicati localmente, il timololo maleato viene assorbito per via sistemica. A causa della presenza del componente beta-adrenergico, timololo maleato, 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.

Pazienti già in trattamento con un beta-bloccante per via orale devono essere osservati per il potenziale effetto additivo, sia sulla pressione endoculare che sugli effetti sistemici conosciuti del beta-blocco.

Patologie cardiache

Nei 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. Un'eventuale insufficienza cardiaca deve essere adeguatamente controllata prima di iniziare la terapia con Timololo Angelini. In pazienti con una storia di malattia cardiaca severa, devono essere tenuti sotto osservazione i segni di insufficienza cardiaca e deve essere controllata la

frequenza. 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 ai pazienti con blocco cardiaco di primo grado, a causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione.

In seguito alla somministrazione di timololo maleato sono state segnalate reazioni cardiache, inclusa, raramente, morte associata ad insufficienza cardiaca.

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.

Timololo Angelini deve essere usato con cautela nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) lieve/moderata e solo se il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete

Nei pazienti affetti da ipoglicemia spontanea o diabete mellito (specialmente in caso di diabete instabile) trattati con insulina o ipoglicemizzanti orali, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela, in quanto possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

Effetti additivi del beta-blocco

I beta-bloccanti possono mascherare anche i sintomi dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

La terapia con beta-bloccanti può aggravare i sintomi della miastenia gravis.

Patologie corneali

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

Altri agenti beta-bloccanti

L'effetto sulla pressione endoculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo maleato 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 beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con una anamnesi di atopia o di reazione anafilattica grave verso vari allergeni possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione, sia essa accidentale, diagnostica o terapeutica, 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 es. timololo, acetazolamide) dopo procedure filtranti è stato segnalato distacco della coroide.

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 timololo maleato.

Sospensione della terapia

In alcuni pazienti, dopo somministrazione di beta-bloccanti per via sistemica in corso di anestesia, è stata osservata una ipotensione grave e prolungata. Quindi, prima di un intervento chirurgico programmato, è raccomandata una sospensione graduale di Timololo Angelini.

Come per i beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione del timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Altre precauzioni di impiego

In pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, l'obiettivo immediato del trattamento è la riapertura dell'angolo, operazione che richiede il restringimento della pupilla con un miotico: il timololo ha scarso o nessun effetto sulla pupilla. Quando il timololo è usato nel glaucoma ad angolo chiuso per ridurre la pressione endoculare elevata deve essere impiegato in associazione con un miotico e mai da solo.

Uso di lenti a contatto

Timololo Angelini contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare ed essere assorbito dalle lenti a contatto morbide. È noto che il benzalconio cloruro causa una decolorazione delle lenti a contatto morbide. Non deve essere somministrato, quindi, mentre sono indossate lenti a contatto morbide. Queste devono essere rimosse prima dell'applicazione delle gocce oculari e possono essere indossate dopo almeno 15 minuti. L'impiego di Timololo Angelini è in genere ben tollerato in pazienti portatori di lenti a contatto corneale di tipo rigido.

In alcuni pazienti può verificarsi una diminuzione della risposta ipotensiva al timololo 0,25%, dopo trattamenti prolungati. In tali casi può essere necessario ricorrere alla soluzione 0,50% oppure interrompere la terapia con Timololo Angelini e sostituirla con altri farmaci antiglaucoma non appartenenti alla categoria dei betabloccanti.

Popolazione pediatrica

L'uso di Timololo Angelini non è raccomandato negli infanti prematuri.

L'uso del timololo non è raccomandato nella prima infanzia. Se l'impiego fosse necessario deve essere somministrato sotto stretto controllo dello specialista.

Soluzioni a base di timololo devono essere usate con cautela in pazienti giovani affetti da glaucoma (vedere anche il paragrafo 5.2).

È importante che i genitori siano informati sui possibili effetti indesiderati in modo da poter sospendere immediatamente il trattamento farmacologico. Segni da ricercare sono ad esempio tosse e sibilo.

A causa della possibilità di comparsa di apnea e di respiro di Cheyne-Stokes, il medicinale deve essere utilizzato con estrema cautela nei neonati, lattanti e nei bambini.

Può inoltre essere utile, per i neonati in trattamento con timololo, disporre di un detector portatile per l'apnea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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 che causano deplezione di catecolamine, o beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, narcotici, inibitori delle monoaminossidasi (iMAO), guanetidina.

Durante il trattamento in associazione con inibitori del CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato segnalato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione miocardica).

Sebbene il timololo maleato da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare, occasionalmente è stata segnalata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

I beta-bloccanti per via orale possono esacerbare l'ipertensione di rimbalzo che può far seguito alla sospensione della clonidina. Se i due medicinali sono somministrati contemporaneamente, i beta-bloccanti devono essere sospesi diversi giorni prima della sospensione graduale della clonidina. Se si sostituisce la clonidina con la terapia con beta-bloccanti, l'introduzione di questi ultimi deve essere ritardata per diversi giorni dopo l'interruzione della somministrazione di clonidina.

I beta-bloccanti possono incrementare l'effetto ipoglicemizzante dei medicinali antidiabetici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso del timololo maleato in donne in gravidanza. Il timololo maleato 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 hanno mostrato un rischio di ritardo della crescita intrauterina quando i beta-bloccanti sono stati 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 Timololo Angelini fino al parto, il neonato deve essere monitorato attentamente durante i primi giorni di vita.

Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche di timololo maleato 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. A causa delle potenziali reazioni indesiderate serie causate dal timololo in bambini in allattamento, si deve decidere se sospendere il farmaco o l'allattamento, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Timololo Angelini sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che possono insorgere disturbi visivi occasionali inclusi variazione della rifrazione, diplopia, ptosi, frequenti episodi di lieve e transitoria visione offuscata e episodi occasionali di capogiro e affaticamento che possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Si possono verificare i seguenti effetti indesiderati la cui frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili:

Frequenza non nota

Come altri farmaci oftalmici applicati localmente, il timololo maleato 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.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica, lupus eritematoso sistemico, porpora non trombocitopenica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Iperglicemia e ipoglicemia. Mascheramento dei segni e sintomi di ipoglicemia in diabetici insulino-dipendenti.

Disturbi psichiatrici

Depressione, insonnia, incubi, perdita della memoria, aumento dell'attività onirica, diminuita concentrazione.

Patologie del sistema nervoso

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento dei segni e sintomi della miastenia gravis, capogiri, parestesia e cefalea.

Patologie dell'occhio

Segni e sintomi di irritazione oculare (ad es. bruciore, dolore puntorio, prurito, lacrimazione, rossore), congiuntivite, blefarite, cheratite, visione offuscata, erosione corneale, diminuita sensibilità corneale e secchezza oculare. Disturbi visivi, incluse variazioni di rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), diplopia, ptosi, distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Casi di calcificazione corneale sono stati riportati molto raramente in associazione con l'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee significativamente danneggiate.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito

Patologie cardiache

Bradycardia, dolore toracico, aritmia, blocco cardiaco, blocco senoatriale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, edema, edema polmonare, peggioramento dell'angina pectoris.

Patologie vascolari

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi, claudicatio, vasodilatazione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (soprattutto in pazienti con preesistente malattia broncospastica), insufficienza respiratoria, dispnea, tosse, respiro corto.

Patologie gastrointestinali

Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito.

Patologie epatobiliari

Epatomegalia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Alopecia, eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, eruzione cutanea, sudorazione, irritazione cutanea, aumentata pigmentazione, dermatite esfoliativa.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia, artralgia, debolezza.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Disfunzione sessuale (ad es. impotenza), riduzione della libido, malattia di Peyronie.

Patologie renali e urinarie

Difficoltà di minzione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia/affaticamento, dolore alle estremità, diminuita resistenza all'esercizio, perdita di peso.

Esami diagnostici

Cambiamenti importanti clinicamente nei parametri standard di laboratorio sono stati raramente associati con la somministrazione orale del timololo maleato. Si sono verificati lievi aumenti dell'azotemia, del potassio sierico e dell'acido urico, dei trigliceridi e minime diminuzioni dell'emoglobina, dell'ematocrito e del colesterolo HDL; tali variazioni non sono state ingravescenti o associate a manifestazioni cliniche.

Effetti indesiderati senza correlazione causale nota

Per i seguenti effetti indesiderati segnalati non è stata dimostrata una correlazione causale con la terapia con Timololo Angelini: edema maculare cistoide afachico, congestione nasale, anoressia, effetti sul S.N.C. (es. cambiamenti comportamentali, che includono confusione mentale, allucinazioni, ansia, disorientamento, nervosismo, sonnolenza ed altri disturbi psichici), ipertensione e fibrosi retroperitoneale.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con soluzioni oftalmiche a base di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con beta-bloccanti somministrati per via sistemica, quali capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco (vedere 4.4 e 4.8). Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Il timololo non viene prontamente dializzato.

Vengono riportate le misure terapeutiche da intraprendere nei casi seguenti.

Ingestione:

In caso di ingestione si consiglia la lavanda gastrica; gli studi hanno dimostrato che il timololo non viene rapidamente rimosso dal circolo con la dialisi.

Bradycardia 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 si deve prendere in considerazione l'uso di un pace-maker cardiaco transvenoso.

Ipotensione:

Somministrare farmaci pressori simpaticomimetici. Nei casi refrattari si è dimostrato utile il glucagone cloridrato.

Broncospasmo:

Somministrare isoproterenolo cloridrato e, se necessario, aminofillina come terapia.

Scompenso cardiaco acuto:

Una terapia convenzionale a base di digitale, diuretici, ossigeno deve essere istituita immediatamente; nei casi refrattari si consiglia aminofillina per via endovenosa e in seguito, se necessario, si può somministrare glucagone cloridrato.

Blocco cardiaco (I o II grado):

Impiegare isoproterenolo cloridrato o pacemaker cardiaco transvenoso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici - sostanze beta-bloccanti.

Codice ATC: S01ED01

Timololo Angelini riduce la pressione endoculare elevata e normale sia in presenza che in assenza di glaucoma. La pressione endoculare elevata è un importante fattore di rischio nella patogenesi della perdita visiva del glaucomatoso. Più alto è il livello della pressione endoculare, maggiore è la probabilità di perdita del campo visivo e di danno a livello del nervo ottico.

Meccanismo d'azione

Il timololo maleato è un farmaco di blocco dei recettori beta-adrenergici, non selettivo, privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, come pure di effetto deprimente diretto a livello miocardico e di effetto anestetico locale (stabilizzatore di membrana). La sua azione

antiipertensiva a livello oculare implica, probabilmente, una ridotta formazione dell'acqueo, anche se in alcuni studi è stato osservato un leggero aumento nella facilitazione del deflusso. L'inizio dell'effetto si osserva, in genere, circa 20 minuti dopo l'instillazione e la riduzione massima della pressione endoculare si verifica entro 1-2 ore. Un abbassamento significativo della pressione endoculare può persistere per un periodo di 24 ore con Timololo Angelini. Questa lunga durata di azione permette il controllo della pressione oculare durante le ore notturne. Osservazioni ripetute in un arco di tempo di 3 anni indicano che l'azione di Timololo Angelini nel ridurre la pressione endoculare è ben mantenuta.

A differenza dei miotici Timololo Angelini riduce la pressione endoculare con poco o nessun effetto sulla accomodazione o sul diametro pupillare. In questo modo modificazioni dell'acuità visiva dovute ad una aumentata accomodazione non sono comuni e non manifestano visione offuscata o oscurata e cecità notturna prodotte da miotici. Inoltre, nei pazienti con cataratta viene evitata l'impossibilità di vedere l'opacità intorno al cristallino quando la pupilla è ristretta da miotici.

La presenza di PVA stabilizza il film lacrimale e controlla l'idratazione del tessuto, prevenendo la possibile sofferenza dell'epitelio corneale legata all'impiego protratto di colliri beta-bloccanti.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili solo dati molto limitati sull'utilizzo del timololo (0,25%, 0,50% una goccia due volte al giorno) nella popolazione pediatrica per un periodo di trattamento fino a 12 settimane.

Un piccolo studio clinico pubblicato, randomizzato in doppio cieco, condotto su 105 bambini (n=71 trattati con timololo) di età compresa tra i 12 giorni di vita e i 5 anni, mostra in qualche misura l'efficacia del trattamento a breve termine con timololo del glaucoma primario congenito e del glaucoma giovanile primario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio su 6 soggetti sulle concentrazioni plasmatiche del farmaco, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo somministrazione topica due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,50% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media al picco dopo la dose del mattino è stata di 0,46 ng/ml e dopo la dose serale è stata di 0,35 ng/ml.

Per os, nel ratto l'assorbimento del timololo è rapido. La concentrazione plasmatica è massima dopo 1 ora. L'emivita plasmatica è di circa 30'.

Nel coniglio il timololo somministrato come collirio determina assorbimento molto rapido nella camera anteriore dell'occhio. Dopo unica dose di 50 microlitri di sol. allo 0,50% la conc. massima viene osservata dopo 30'. La conc. media nell'umor acqueo è di 2,47 µg/ml e la media plasmatica di 0,19 µg/ml.

Anche nel cane il timololo viene rapidamente assorbito: i picchi plasmatici appaiono dopo circa 1 h e l'emivita plasmatica è un po' inferiore a 1 h.

In vivo e in vitro sull'occhio del coniglio è stato studiato il passaggio e il tenore in timololo a livello di iride e corpo ciliare e pure il suo legame con la melanina oculare dimostrando che la somministrazione quotidiana per 30 gg provoca aumento del tenore di timololo in rapporto ai valori registrati il primo giorno, essendo le concentrazioni però 2 o 3 volte più elevate. Il timololo si lega in modo reversibile alla melanina oculare.

Sempre nel coniglio, dopo somministrazione di ³H timololo, i tenori in timololo erano identici nelle porzioni inferiori o superiori del tessuto congiuntivale.

La somministrazione di forti dosi di timololo in collirio può determinare un passaggio sistemico del prodotto nell'organismo.

Popolazione pediatrica

Come già confermato dai dati nell'adulto, l'80% di ciascuna goccia oftalmica passa attraverso il sistema naso-lacrimale, dove può essere rapidamente assorbito nel circolo sistemico attraverso la mucosa nasale, la congiuntiva, il dotto naso-lacrimale, l'orofaringe e l'intestino o la pelle a seguito dell'eccesso di lacrimazione.

Poichè il volume di sangue nei bambini è minore che negli adulti, deve essere presa in considerazione la possibilità che si riscontri una concentrazione sistemica di principio attivo più alta. Inoltre, nei neonati il ciclo metabolico enzimatico è immaturo, e questo può portare ad un aumento dell'emivita di eliminazione e al potenziamento degli eventi avversi.

Un numero limitato di dati mostra come i livelli plasmatici di timololo nei bambini, in particolare nei lattanti, dopo la somministrazione di timololo 0,25% superino di molto quelli degli adulti trattati con timololo 0,50% e si ritiene aumentino il rischio di insorgenza di effetti collaterali, quali broncospasmo e bradicardia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia animale

Non si sono osservati effetti indesiderati a livello oculare in conigli e cani trattati topicamente con Timololo Angelini nel corso di studi della durata di 1 e 2 anni rispettivamente.

La DL₅₀ orale del timololo è 1190 mg/Kg nelle femmine del topo e 900 mg/Kg nelle femmine di ratto.

In uno studio della durata di 2 anni sulla somministrazione orale di timololo maleato in ratti, si è verificato un aumento statisticamente significativo ($p < 0,05$) dell'incidenza di feocromocitoma nei ratti maschi trattati con 300 mg/Kg/die (dosi 300 volte superiori alla dose orale massima raccomandata nell'uomo). La dose orale massima raccomandata di timololo è 60 mg; una goccia di Timololo Angelini 0,50%, contenente circa 0,2 mg, rappresenta 1/300 di questa dose. Tali differenze non sono state osservate in ratti trattati con dosi pari a 25-100 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo.

In uno studio su topi con somministrazione orale per l'intera durata della vita, si è verificato un aumento statisticamente significativo ($p < 0,05$) dell'incidenza complessiva di neoplasie polmonari benigne e maligne, polipi uterini benigni e adenocarcinoma mammario in topi femmine a dosaggi di 500 mg/Kg/die (500 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo), ma non a dosi di 5 o 50 mg/Kg/die.

In uno studio successivo su topi femmine, in cui è stato effettuato l'esame post mortem solo dell'utero e dei polmoni, è stato di nuovo osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori polmonari a dosi di 500 mg/Kg/die.

Il timololo maleato si è mostrato privo di potenziale mutageno quando valutato *in vivo* (topo) mediante test del micronucleo e analisi citogenetiche (dosi fino a 800 mg/Kg) e *in vitro* mediante analisi di trasformazione neoplastica della cellula (fino a 100 µg/ml).

Tossicità su Sviluppo e Riproduzione

Studi sulla fertilità e sulla riproduzione in ratti non hanno mostrato effetti indesiderati sulla fertilità nel maschio e nella femmina a dosi fino a 150 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo. Studi di teratogenicità con timololo in topi e conigli a dosi fino a 50 mg/Kg/die (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non hanno mostrato segni di malformazioni fetali. Sebbene a questi dosaggi si fosse osservato un ritardo dell'ossificazione fetale, non si sono osservati effetti indesiderati sullo sviluppo postnatale della prole. Nel topo

dosi di 1000 mg/Kg/die (1000 volte la dose orale massima consigliata nell'uomo) sono risultate tossiche per la madre e hanno causato un aumento del numero di aborti fetali. Un aumento degli aborti fetali è stato anche osservato nei conigli trattati con dosi 100 volte superiori la dose orale massima raccomandata nell'uomo, in questo caso senza apparente tossicità per la madre.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool polivinilico; sodio fosfato monobasico monoidrato; sodio fosfato bibasico eptaidrato; benzalconio cloruro; acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Per la presenza di benzalconio cloruro Timololo Angelini non è compatibile con l'uso di lenti a contatto corneali morbide (vedere "Uso di lenti a contatto" in paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 5 ml in polietilene completo di contagocce e tappo a vite in polistirene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA

Viale Amelia, 70

00181 Roma

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N. 034305019 Timololo Angelini 0,25% collirio, soluzione – flacone da 5 ml

AIC N. 034305021 Timololo Angelini 0,50% collirio, soluzione – flacone da 5 ml

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

Data della prima autorizzazione: Novembre 2000

Data di rinnovo dell'autorizzazione: Novembre 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco