

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VISTAGAN 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di VISTAGAN 5 mg/ml contiene
Principio attivo: levobunololo cloridrato 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, incolore o leggermente gialla, priva di sostanze particolari.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il VISTAGAN è indicato per il controllo della pressione oculare nei pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto e nei pazienti con ipertensione oculare. E' anche indicato come terapia combinata, nei pazienti con angolo stretto. Gettare il prodotto rimasto nel contenitore dopo l'uso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi i pazienti anziani)

Instillare nell'occhio affetto 1 goccia di VISTAGAN una o due volte al dì o secondo prescrizione medica.

Popolazione pediatrica

L'uso di VISTAGAN non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Se necessario, VISTAGAN può essere usato con altri farmaci utilizzati per ridurre la pressione endoculare. L'uso associato di due beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

La pressione endoculare deve essere misurata circa quattro settimane dopo l'inizio del trattamento con VISTAGAN in quanto la normalizzazione della pressione oculare può impiegare poche settimane.

Modo di somministrazione

L'assorbimento sistemico risulta ridotto, quando viene adottata l'occlusione nasolacrimale o si chiudono le palpebre per 2 minuti. Ciò può comportare una diminuzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

Passaggio del trattamento ad altro beta-bloccante

Quando si sta usando un altro beta-bloccante, il trattamento deve essere interrotto per un'intera giornata di terapia. Iniziare il trattamento con VISTAGAN il giorno successivo somministrando per via topica una goccia di VISTAGAN nel sacco congiuntivale nell'occhio(i) affetto(i) una o due volte al giorno.

Se VISTAGAN sostituisce una combinazione di prodotti anti-glaucoma, deve essere eliminato solo un singolo prodotto alla volta.

Uso in caso di insufficienza renale ed epatica

Il levobunololo cloridrato non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica o renale. E' quindi, necessario procedere con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Malattie da iperattività delle vie aeree, inclusa asma bronchiale in atto o pregressa, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.

Bradycardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con un pacemaker. Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come tutti gli altri farmaci oftalmici somministrati per via topica, il levobunololo è assorbito per via sistemica. A causa della componente beta-adrenergica di VISTAGAN (levobunololo), possono manifestarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari e polmonari e altre reazioni avverse di quelle che si verificano con gli agenti bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche a seguito di somministrazione topica oftalmica è più bassa di quelle verificatesi dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere 4.2.

Patologie cardiache:

I pazienti con patologie cardiovascolari (per es. coronaropatie, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per segni di peggioramento di queste patologie o delle reazioni avverse.

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

Patologie vascolari:

I pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici severi (come forme avanzate del fenomeno di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici, sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo nei pazienti asmatici.

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

Ipoglicemia/diabete:

I medicinali che inducono un blocco beta-adrenergico devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea e nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti potrebbero anche mascherare i segni di ipertiroidismo.

Patologie della cornea:

I β -bloccanti oftalmici potrebbero indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti:

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando il levobunololo è somministrato a pazienti già in trattamento con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere esaminata attentamente. L'uso di due agenti beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche:

Durante il trattamento con i beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi positiva di atopia o di gravi reazioni anafilattiche causate da allergeni di varia natura possono essere più responsivi allo stimolo ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina usata di solito per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide:

E' stato riportato il distacco della coroide a seguito di terapie che riducono la produzione di umor acqueo (es. timololo, acetazolamide), dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica:

Le preparazioni oftalmiche a base di β -bloccanti possono bloccare gli effetti β -agonisti sistemici, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con levobunololo.

Il trattamento con levobunololo è stato associato a pronunciata ipotensione nei pazienti con grave insufficienza renale in dialisi.

VISTAGAN deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da acidosi metabolica e feocromocitoma non trattato.

Come nel caso dei beta-bloccanti sistemici, qualora fosse necessario interrompere il trattamento nei pazienti coronaropatici, lo si deve fare gradualmente per evitare i disturbi del ritmo, l'infarto del miocardio o la morte improvvisa.

Gli atleti devono essere a conoscenza che VISTAGAN contiene levobunololo che può indurre ad un risultato positivo nei controlli anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con levobunololo.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici relativi alle interazioni con VISTAGAN, bisogna tuttavia tenere presente la possibilità di effetti additivi o di potenziamento quando somministrato in associazione a sostanze che deprimono il SNC (alcool, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

Deve essere prestata attenzione ed i pazienti devono essere monitorati quando VISTAGAN è utilizzato in concomitanza con agenti orali bloccanti beta-adrenergici a causa del potenziale

effetto additivo sul beta-blocco sistemico, sulla pressione sistemica e sulla pressione intraoculare.

Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti è somministrata contemporaneamente a calcio antagonisti orali, agenti adrenergici beta-bloccanti, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o guanetidina.

Un aumentato effetto ipotensivo è osservato quando i beta-bloccanti sono somministrati con baclofen. Poiché un assorbimento sistemico si può verificare a seguito di utilizzo di beta-bloccanti topici, è necessario un regolare controllo della pressione sanguigna.

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

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici e mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'assunzione dei beta-bloccanti può essere potenziata la reazione ipertensiva causata dalla sospensione improvvisa della clonidina.

L'uso di un beta-bloccante in concomitanza con farmaci anestetici può attenuare la tachicardia compensativa ed aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4); pertanto, l'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con VISTAGAN.

Si raccomanda cautela in caso di trattamento con VISTAGAN insieme a mezzi di contrasto a base di iodio o con lidocaina somministrata per via endovenosa.

La cimetidina può aumentare la concentrazione del levobunololo nel plasma.

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo somministrazione di VISTAGAN. Si raccomanda, tuttavia, cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti come clorpromazina, metilfenidato, reserpina a causa dei possibili effetti additivi di ipotensione e/o marcata bradicardia, che possono determinare vertigine, sincope o ipotensione posturale.

Anche se non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni farmacologiche di VISTAGAN, va tenuto conto della possibilità conosciuta di un effetto additivo di riduzione della PIO con prostamidi, prostaglandine, alfa-agonisti, inibitori dell'anidrasa carbonica e pilocarpina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di levobunololo nelle donne in gravidanza. Il levobunololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno di una evidente necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rilevato effetti di malformazione ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina quando i beta-bloccanti venivano somministrati per via orale. Inoltre, nel neonato sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. Se si somministra VISTAGAN fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita. Gli studi condotti sugli animali trattati con il levobunololo hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi significativamente più alte di quelle impiegate nella pratica clinica.

Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di levobunololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere 4.2.

Comunque, se il trattamento con levobunololo durante l'allattamento è ritenuto necessario per il bene della madre, deve essere presa in considerazione la cessazione dell'allattamento al seno.

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

VISTAGAN altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. VISTAGAN può causare transitorio appannamento visivo, fatica e/o sonnolenza che può influenzare la capacità di guidare o manovrare macchinari. Il paziente deve attendere fino a quando questi sintomi non siano del tutto passati prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, il levobunololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici.

L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le seguenti terminologie sono state impiegate con lo scopo di classificare la comparsa degli effetti indesiderati: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Molto Raro ($< 1/10000$), non noto (non può essere valutato dai dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con levobunololo:

Disturbi psichiatrici

Non noto: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Non noto: atassia, confusione, vertigini, sonnolenza, letargia, cefalea, insonnia.

Patologie oculari

Molto comune: irritazione oculare, dolore oculare.

Comune: blefarite, congiuntivite.

Non noto: iperemia congiuntivale/oculare, congiuntivite allergica, riduzione del riflesso corneale, iridociclite, cheratite, visione offuscata, cheratite puntata, prurito oculare/palpebrale, edema oculare/palpebrale, secrezione oculare, aumentata lacrimazione, secchezza oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi.

Patologie cardiache

Non noto: sincope, bradicardia, blocco atrioventricolare, palpitazioni.

Patologie vascolari

Non noto: ipotensione, fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non noto: asma, dispnea, irritazione della gola, fastidio nasale.

Patologie gastrointestinali

Non noto: nausea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non noto: orticaria, dermatite da contatto (inclusa la dermatite allergica da contatto), rash, eritema palpebrale, eczema palpebrale, esfoliazione cutanea, cheratosi lichenoidale, prurito, alopecia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non noto: edema facciale, affaticamento.

Disturbi del sistema immunitario

Non noto: reazione da ipersensibilità inclusi segni o sintomi di allergia oculare e allergia cutanea.

Le reazioni avverse aggiuntive elencate qui di seguito sono state osservate con beta-bloccanti oftalmici e potrebbero potenzialmente presentarsi anche con VISTAGAN:

Patologie dell'occhio

Distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante, erosione corneale, diplopia, ptosi.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni anafilattiche, reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, rash localizzato e generalizzato.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Perdita di memoria, incubi.

Patologie del sistema nervoso

Ischemia cerebrale, accidente cerebrovascolare, peggioramento dei segni e dei sintomi della miastenia grave, parestesia, emicrania.

Patologie cardiache

Dolore toracico, aritmia, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, edema.

Patologie vascolari

Mani e piedi freddi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con broncospasmo preesistente), tosse.

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale, diarrea, disgeusia, secchezza delle fauci, dispepsia, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzione psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Riduzione della libido, disfunzione sessuale.

Molto raramente, in pazienti con cornea gravemente compromessa, sono stati riportati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nell'uomo con VISTAGAN ed è improbabile che si verifichi per via oculare. Se dovesse verificarsi un sovradosaggio oculare accidentale, lavare l'occhio(i) con acqua o normale salina.

Se accidentalmente ingerito, si possono avere sintomi sistemici e si dovrebbe intervenire per ridurre l'assorbimento. I sintomi associati con il sovradosaggio sistemico sono per lo più bradicardia, ipotensione, broncospasmo e blocco cardiaco. Deve essere quindi instaurata una terapia per il sovradosaggio dei farmaci beta-adrenergici, come la somministrazione endovenosa di atropina solfato 0,25 a 2 mg per indurre il blocco vagale.

La terapia convenzionale per l'ipotensione, broncospasmo, blocco del cuore e infarto cardiaco può essere necessaria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco beta-bloccante antiglaucomatoso
Codice ATC: S01ED03

Il levobunololo è un farmaco beta-bloccante non cardioselettivo, con uguale attività su entrambi i recettori beta 1 e beta 2. L'attività beta-bloccante del levobunololo è 60 volte maggiore del suo destro isomero.

Per ottenere il più alto effetto di beta-blocco senza con ciò determinare potenziali effetti sul miocardio, è stato scelto il levo isomero, levobunololo, privo sia di attività anestetica locale significativa, sia di attività simpaticomimetica intrinseca.

Il VISTAGAN, quando instillato nell'occhio, determina una diminuzione della pressione endoculare, sia elevata che normale, sia nei soggetti glaucomatosi che in quelli affetti da ipertensione. L'ipertensione endoculare rappresenta il maggior fattore di rischio nella patogenesi della riduzione del campo visivo nei pazienti glaucomatosi. Più è alta la pressione endoculare, più aumenta la probabilità di danno del nervo ottico e di riduzione del campo visivo. L'attività del levobunololo viene rilevata entro un'ora dall'inizio della somministrazione (1 goccia), con il massimo effetto tra le 2 e le 6 ore. Una diminuzione significativa della pressione può essere mantenuta per 24 ore dopo la somministrazione di una dose singola.

Il meccanismo primario di azione del levobunololo nella riduzione della pressione endoculare è probabilmente dovuto ad una diminuzione nella produzione dell'umor acqueo.

In lavori clinici eseguiti con il VISTAGAN 5 mg/ml somministrato alla posologia di una goccia 2 volte al dì, di durata superiore ad un anno, si è dimostrata una efficace riduzione della

pressione endoculare (88% dei pazienti): la media della diminuzione endoculare riscontrata ad ogni visita risultava essere compresa tra 5.93 mm Hg e 9.01 mm Hg. Non si sono riscontrate modificazioni significative nè del diametro pupillare, nè della sensibilità corneale e neppure della produzione lacrimale.

Il VISTAGAN, infatti, diversamente dagli altri beta-bloccanti utilizzati in campo oculistico, contiene PVA (alcol polivinilico). Questa sostanza, svolgendo la funzione di stabilizzare il film lacrimale, è in grado di prevenire fenomeni di secchezza oculare conseguenti all'uso dei beta-bloccanti. Essa, inoltre, lubrificando e mantenendo umidi i tessuti oculari esterni consente anche una migliore tollerabilità locale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il levobunololo dopo somministrazione topica viene assorbito rapidamente raggiungendo concentrazioni efficaci nell'umor acqueo già dopo 15'.

Il levobunololo nell'organismo viene metabolizzato in diidrolevobunololo, la cui attività terapeutica è sostanzialmente analoga alla sostanza base e perdura nell'organismo per oltre sette ore consentendo un'azione prolungata del farmaco.

Anche nell'occhio si riscontra una rapida metabolizzazione del farmaco. Il levobunololo a livello oculare ha un'emivita di 1,26 ore nell'umore acqueo e 1,63 ore nel corpo ciliare.

L'assorbimento sistemico conseguente a somministrazione topica non costituisce un problema clinico ed anche con somministrazioni ripetute ha determinato livelli ematici non tossici (dell'ordine dello 0,25 µg/ml) né fenomeni di accumulo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo presenta una DL 50 variante tra 100 mg/kg per os nel cane e 1530 mg/kg per os nel topo, dosi queste notevolmente superiori a quella contenuta in una confezione.

Il levobunololo possiede inoltre una bassa tossicità sia locale che sistemica, riscontrata in sperimentazioni sull'animale a breve e a lungo termine.

Il levobunololo, infatti, non ha mai fatto riscontrare fenomeni tossici rilevanti né alterazioni della fertilità, né della capacità riproduttiva e non ha mai causato danni carcinogenici né mutagenici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool polivinilico
Disodio edetato
Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Potassio fosfato monobasico
Sodio cloruro
Sodio idrossido o acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Assicurarsi che il contenitore monodose sia intatto prima dell'uso. Ogni flaconcino **deve essere usato una sola volta**. L'eventuale soluzione rimasta non deve essere riutilizzata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità ciascuno contenente 0,4 ml di collirio, soluzione.

I contenitori monodose sono confezioni in bustine contenenti 5 flaconcini cadauno.

Le bustine sono confezionate in confezioni contenenti un totale di 60 contenitori monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan S.p.A.

Via Salvatore Quasimodo 134/138

Roma

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

60 contenitori monodose da 0,4 ml ciascuno: A.I.C. N. 025737065

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Gennaio 2000

Data del rinnovo più recente: 10 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VISTAGAN 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

1 ml di VISTAGAN 5 mg/ml contiene levobunololo cloridrato 5 mg

Eccipiente con effetti noti:

Benzalconio cloruro 0,05 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, incolore o leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il VISTAGAN è indicato per il controllo della pressione oculare nei pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto e nei pazienti con ipertensione oculare. E' anche indicato come terapia combinata, nei pazienti con angolo stretto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi i pazienti anziani)

Instillare nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i) 1 goccia di VISTAGAN una o due volte al dì o secondo prescrizione medica.

Popolazione pediatrica

L'uso di VISTAGAN non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Se necessario, VISTAGAN può essere usato con altri farmaci utilizzati per ridurre la pressione endoculare. L'uso associato di due beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

La pressione endoculare deve essere misurata dopo circa quattro settimane dall'inizio del trattamento con VISTAGAN in quanto la normalizzazione della pressione oculare può impiegare poche settimane.

Modo di somministrazione

L'assorbimento sistemico risulta ridotto, quando viene adottata l'occlusione nasolacrimale o si chiudono le palpebre per 2 minuti. Ciò può comportare una diminuzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

Passaggio del trattamento ad altro beta-bloccante

Quando si sta usando un altro beta-bloccante, il trattamento deve essere interrotto per un'intera giornata di terapia. Iniziare il trattamento con VISTAGAN il giorno successivo somministrando per via topica una goccia di VISTAGAN nel sacco congiuntivale nell'occhio(i) affetto(i) una o due volte al giorno.

Se VISTAGAN sostituisce una combinazione di prodotti anti-glaucoma, deve essere eliminato solo un singolo prodotto alla volta.

Uso in caso di insufficienza renale ed epatica

Il levobunololo cloridrato non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica o renale. E' quindi, necessario procedere con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Malattie da iperattività delle vie aeree, inclusa asma bronchiale in atto o pregressa, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.

Bradycardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con un pacemaker. Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come tutti gli altri farmaci oftalmici somministrati per via topica, il levobunololo è assorbito per via sistemica. A causa della componente beta-adrenergica di VISTAGAN (levobunololo), si possono manifestare gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari e polmonari ed altre reazioni avverse di quelle che si verificano con gli agenti bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche a seguito di somministrazione topica oftalmica è più bassa di quelle verificatesi dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere 4.2.

Patologie cardiache:

I pazienti con patologie cardiovascolari (per es. coronaropatie, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per segni di peggioramento di queste patologie o delle reazioni avverse.

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

Patologie vascolari:

I pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici severi (come forme avanzate del fenomeno di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie:

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici, sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso decesso per broncospasmo nei pazienti asmatici.

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

Ipoglicemia/diabete:

I medicinali che inducono un blocco beta-adrenergico devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea e nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti potrebbero anche mascherare i segni di ipertiroidismo.

Patologie della cornea:

I β -bloccanti oftalmici potrebbero indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti:

L'effetto sulla pressione intraoculare o gli effetti noti dei beta-bloccanti sistemici possono essere potenziati quando il levobunololo è somministrato a pazienti già in trattamento con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere esaminata attentamente. L'uso di due agenti beta-bloccanti adrenergici topici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche:

Durante il trattamento con i beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi positiva di atopia o di gravi reazioni anafilattiche causate da allergeni di varia natura, possono essere più responsivi allo stimolo ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina usata di solito per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide:

E' stato riportato il distacco della coroide a seguito di terapie che riducono la produzione di umor acqueo (es. timololo, acetazolamide), dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica:

Le preparazioni oftalmiche a base di β -bloccanti possono bloccare gli effetti β -agonisti sistemici, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con levobunololo.

Il trattamento con levobunololo è stato associato a pronunciata ipotensione nei pazienti con grave insufficienza renale in dialisi.

VISTAGAN deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da acidosi metabolica e feocromocitoma non trattato.

Come nel caso dei beta-bloccanti sistemici, qualora fosse necessario interrompere il trattamento nei pazienti coronaropatici, lo si deve fare gradualmente per evitare i disturbi del ritmo, l'infarto del miocardio o la morte improvvisa.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Il conservante presente in VISTAGAN, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare.

Le lenti a contatto devono essere tolte prima dell'instillazione e possono essere nuovamente applicate dopo almeno 15 minuti.

E' noto che il benzalconio cloruro può opacizzare le lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide.

Gli atleti devono essere a conoscenza che VISTAGAN contiene levobunololo che può indurre ad un risultato positivo nei controlli anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con levobunololo.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici relativi alle interazioni con VISTAGAN, bisogna tenere presente la possibilità di effetti additivi o di potenziamento quando somministrato in associazione a sostanze che deprimono il SNC (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

Deve essere prestata attenzione ed i pazienti devono essere monitorati quando VISTAGAN è utilizzato in concomitanza con agenti orali bloccanti beta-adrenergici a causa del potenziale effetto additivo sul beta-blocco sistemico, sulla pressione sistemica e sulla pressione intraoculare.

Esiste la possibilità di ottenere effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione di beta-bloccanti è somministrata contemporaneamente a calcio antagonisti orali, agenti adrenergici beta-bloccanti, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o guanetidina.

Un aumentato effetto ipotensivo è osservato quando i beta-bloccanti sono somministrati con baclofen. Poiché un assorbimento sistemico si può verificare a seguito di utilizzo di beta-bloccanti topici, è necessario un regolare controllo della pressione sanguigna.

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

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici e mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'assunzione dei beta-bloccanti può essere potenziata la reazione ipertensiva causata dalla sospensione improvvisa della clonidina.

L'uso di un beta-bloccante in concomitanza con farmaci anestetici può attenuare la tachicardia compensativa ed aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4); pertanto, l'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con VISTAGAN.

Si raccomanda cautela in caso di trattamento con VISTAGAN insieme a mezzi di contrasto a base di iodio o con lidocaina somministrata per via endovenosa.

La cimetidina può aumentare la concentrazione del levobunololo nel plasma.

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo somministrazione di VISTAGAN. Si raccomanda, tuttavia, cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti come clorpromazina, metilfenidato, reserpina a causa dei possibili effetti additivi di ipotensione e/o marcata bradicardia, che possono determinare vertigine, sincope o ipotensione posturale.

Anche se non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni farmacologiche di VISTAGAN, va tenuto conto della possibilità conosciuta di un effetto additivo di riduzione della PIO con prostamidi, prostaglandine, alfa-agonisti, inibitori dell'anidasi carbonica e pilocarpina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di levobunololo nelle donne in gravidanza. Il levobunololo non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno di una evidente necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rilevato effetti di malformazione ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina quando i beta-bloccanti venivano somministrati per via orale. Inoltre, nel neonato sono stati osservati segni e sintomi di beta-blocco (es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. Se si somministra VISTAGAN fino al parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita. Gli studi condotti sugli animali trattati con il levobunololo hanno mostrato una tossicità riproduttiva a dosi significativamente più alte di quelle impiegate nella pratica clinica.

Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di levobunololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici dell'azione beta-bloccante nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere 4.2.

Comunque, se il trattamento con levobunololo durante l'allattamento è ritenuto necessario per il bene della madre, deve essere presa in considerazione la cessazione dell'allattamento al seno.

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

VISTAGAN altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. VISTAGAN può causare transitorio appannamento visivo, fatica e/o sonnolenza che può influenzare la capacità di guidare o manovrare macchinari. Il paziente deve attendere fino a quando questi sintomi non siano del tutto passati prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come altri farmaci oftalmici per uso topico, il levobunololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici.

L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le seguenti terminologie sono state impiegate con lo scopo di classificare la comparsa degli effetti indesiderati: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Molto Raro ($< 1/10000$), non noto (non può essere valutato dai dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con levobunololo:

Disturbi psichiatrici

Non noto: depressione.

Patologie del sistema nervoso

Non noto: atassia, confusione, vertigini, sonnolenza, letargia, cefalea, insonnia.

Patologie oculari

Molto comune: irritazione oculare, dolore oculare.

Comune: blefarite, congiuntivite.

Non noto: iperemia congiuntivale/oculare, congiuntivite allergica, riduzione del riflesso corneale, iridociclite, cheratite, visione offuscata, cheratite puntata, prurito oculare/palpebrale, edema oculare/palpebrale, secrezione oculare, aumentata lacrimazione, secchezza oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi.

Patologie cardiache

Non noto: sincope, bradicardia, blocco atrioventricolare, palpitazioni.

Patologie vascolari

Non noto: ipotensione, fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non noto: asma, dispnea, irritazione della gola, fastidio nasale.

Patologie gastrointestinali

Non noto: nausea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non noto: orticaria, dermatite da contatto (inclusa dermatite allergica da contatto), rash, eritema palpebrale, eczema palpebrale, esfoliazione cutanea, cheratosi lichenoidale, prurito, alopecia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non noto: edema facciale, affaticamento.

Disturbi del sistema immunitario

Non noto: reazione da ipersensibilità inclusi segni o sintomi di allergia oculare e allergia cutanea.

Le reazioni avverse aggiuntive elencate qui di seguito sono state osservate con beta-bloccanti oftalmici e potrebbero potenzialmente presentarsi anche con VISTAGAN:

Patologie dell'occhio

Distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante, erosione corneale, diplopia, ptosi.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni anafilattiche, reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, rash localizzato e generalizzato.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Perdita di memoria, incubi.

Patologie del sistema nervoso

Ischemia cerebrale, accidente cerebrovascolare, peggioramento dei segni e dei sintomi della miastenia grave, parestesia, emicrania.

Patologie cardiache

Dolore toracico, aritmia, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, edema.

Patologie vascolari

Mani e piedi freddi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con broncospasmo preesistente), tosse.

Patologie gastrointestinali

Dolore addominale, diarrea, disgeusia, secchezza delle fauci, dispepsia, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzione psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Riduzione della libido, disfunzione sessuale.

Molto raramente, in pazienti con cornea gravemente compromessa, sono stati riportati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nell'uomo con VISTAGAN ed è improbabile che si verifichi per via oculare. Se dovesse verificarsi un sovradosaggio oculare accidentale, lavare l'occhio(i) con acqua o normale salina.

Se accidentalmente ingerito, si possono avere sintomi sistemici e si dovrebbe intervenire per ridurre l'assorbimento. I sintomi associati con il sovradosaggio sistemico sono per lo più bradicardia, ipotensione, broncospasmo e blocco cardiaco. Deve essere quindi instaurata una terapia per il sovradosaggio dei farmaci beta-adrenergici, come la somministrazione endovenosa di atropina solfato 0,25 a 2 mg per indurre il blocco vagale.

La terapia convenzionale per l'ipotensione, broncospasmo, blocco del cuore e infarto cardiaco può essere necessaria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco beta-bloccante antiglaucomatoso
Codice ATC: S01ED03

Il levobunololo è un farmaco beta-bloccante non cardioselettivo, con uguale attività su entrambi i recettori beta 1 e beta 2.

L'attività beta-bloccante del levobunololo è 60 volte maggiore del suo destro isomero.

Per ottenere il più alto effetto di beta-blocco senza con ciò determinare potenziali effetti sul miocardio, è stato scelto il levo isomero, levobunololo, privo sia di attività anestetica locale significativa, sia di attività simpaticomimetica intrinseca.

Il VISTAGAN, quando instillato nell'occhio, determina una diminuzione della pressione endoculare, sia elevata che normale, sia nei soggetti glaucomatosi che in quelli affetti da ipertensione. L'ipertensione endoculare rappresenta il maggior fattore di rischio nella patogenesi della riduzione del campo visivo nei pazienti glaucomatosi. Più è alta la pressione endoculare, più aumenta la probabilità di danno del nervo ottico e di riduzione del campo visivo. L'attività del levobunololo viene rilevata entro un'ora dall'inizio della somministrazione (1 goccia), con il massimo effetto tra le 2 e le 6 ore. Una diminuzione significativa della pressione può essere mantenuta per 24 ore dopo la somministrazione di una dose singola.

Il meccanismo primario di azione del levobunololo nella riduzione della pressione endoculare è probabilmente dovuto ad una diminuzione nella produzione dell'umor acqueo.

In lavori clinici eseguiti con il VISTAGAN 5 mg/ml, somministrato alla posologia di una goccia 2 volte al dì, di durata superiore ad un anno, si è dimostrata una efficace riduzione della pressione endoculare (88% dei pazienti): la media della diminuzione endoculare riscontrata

ad ogni visita risultava essere compresa tra 5.93 mm Hg e 9.01 mm Hg. Non si sono riscontrate modificazioni significative nè del diametro pupillare, nè della sensibilità corneale e neppure della produzione lacrimale.

Il VISTAGAN, infatti, diversamente dagli altri beta-bloccanti utilizzati in campo oculistico, contiene PVA (alcool polivinilico). Questa sostanza, svolgendo la funzione di stabilizzare il film lacrimale, è in grado di prevenire fenomeni di secchezza oculare conseguenti all'uso dei beta-bloccanti. Essa, inoltre, lubrificando e mantenendo umidi i tessuti oculari esterni consente anche una migliore tollerabilità locale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il levobunololo dopo somministrazione topica viene assorbito rapidamente raggiungendo concentrazioni efficaci nell'umor acqueo già dopo 15'.

Il levobunololo nell'organismo viene metabolizzato in diidrolevobunololo, la cui attività terapeutica è sostanzialmente analoga alla sostanza base e perdura nell'organismo per oltre sette ore consentendo un'azione prolungata del farmaco.

Anche nell'occhio si riscontra una rapida metabolizzazione del farmaco. Il levobunololo a livello oculare ha un'emivita di 1,26 ore nell'umor acqueo e 1,63 ore nel corpo ciliare.

L'assorbimento sistemico conseguente a somministrazione topica non costituisce un problema clinico ed anche con somministrazioni ripetute ha determinato livelli ematici non tossici (dell'ordine dello 0,25 µg/ml) né fenomeni di accumulo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il principio attivo presenta una DL 50 variante tra 100 mg/kg per os nel cane e 1530 mg/kg per os nel topo, dosi queste notevolmente superiori a quella contenuta in una confezione.

Il levobunololo possiede inoltre una bassa tossicità sia locale che sistemica, riscontrata in sperimentazioni sull'animale a breve e a lungo termine.

Il levobunololo, infatti, non ha mai fatto riscontrare fenomeni tossici rilevanti né alterazioni della fertilità, né della capacità riproduttiva e non ha mai causato danni carcinogenici né mutagenici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool polivinilico
Benzalconio cloruro
Disodio edetato
Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Potassio fosfato monobasico
Sodio cloruro
Idrossido di sodio o acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VISTAGAN 5 mg/ml collirio, soluzione
flacone in plastica bianco latte da 5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan S.p.A.
Via Salvatore Quasimodo 134/138
Roma

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

VISTAGAN 5 mg/ml: flacone da 5 ml, A.I.C. N. 025737014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Luglio 1987

Data del rinnovo più recente: 10 Dicembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO