

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALDUOVIZ 40 microgrammi/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost e 5 mg di timololo (come timololo maleato).

Eccipienti con effetti noti:

Confezione monodose:

Ogni ml di soluzione contiene 5.00 mg di olio di ricino poliossidrilato idrogenato 40 (Cremophor RH40) (vedere paragrafo 4.4).

Confezione multidose:

Ogni ml di soluzione contiene 0.15 mg di benzalconio cloruro e 5.00 mg di olio di ricino poliossidrilato idrogenato 40 (Cremophor RH40) (vedere paragrafo 4.4).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione trasparente, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ALDUOVIZ è indicato negli adulti per la riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che rispondono insufficientemente ai beta-bloccanti topici o agli analoghi delle prostaglandine (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Uso negli adulti, inclusi gli anziani

Il dosaggio raccomandato è di una goccia di ALDUOVIZ nel sacco congiuntivale dello/degli occhio/occhi affetto/i una volta al giorno, al mattino o alla sera. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia al giorno per occhio affetto.

Popolazioni speciali

*Insufficienza epatica e renale*

Non sono stati condotti studi sull'uso di ALDUOVIZ o colliri contenenti 5 mg/ml di timololo in pazienti con insufficienza epatica o renale.

Travoprost è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica da lieve a grave e in pazienti con insufficienza renale da lieve a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). Non è stata necessaria alcuna modifica del dosaggio in questi pazienti.

È improbabile che il trattamento di pazienti con insufficienza epatica o renale richieda una modifica del dosaggio di ALDUOVIZ (vedere paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ALDUOVIZ in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Il paziente deve rimuovere l'involucro protettivo esterno immediatamente prima di utilizzare il prodotto. Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del flacone.

L'assorbimento sistemico viene ridotto ocludendo il condotto naso lacrimale o abbassando la palpebra per 2 minuti. Questo può risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed in un aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4).

Se si stanno utilizzando più farmaci oftalmici per uso topico, questi devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti (vedere paragrafo 4.5).

Quando ALDUOVIZ viene usato in sostituzione di un altro medicinale oftalmico anti-glaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro medicinale e iniziare la terapia con ALDUOVIZ il giorno successivo.

Ai pazienti si deve comunicare di togliere le lenti a contatto morbide prima dell'applicazione di ALDUOVIZ e di reinserirle 15 minuti dopo l'instillazione di ALDUOVIZ (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ad altri beta-bloccanti.

Malattia reattiva delle vie aeree, incluse asma bronchiale e un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave.

Bradycardia sinusale, sindrome del seno malato, incluso blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker. Insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno. Rinite allergica grave e distrofie corneali.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Effetti sistemici**

Come altre sostanze oftalmiche per uso topico, travoprost e timololo vengono assorbiti per via sistemica. A causa della componente beta-adrenergica, timololo, si possono verificare gli stessi effetti indesiderati cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni avverse osservate con i medicinali beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

#### **Patologie Cardiache**

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

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

#### **Disturbi vascolari**

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

#### **Patologie respiratorie**

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

In pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica da lieve a moderata ALDUOVIZ deve essere usato con cautela e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale.

#### **Ipoglicemia/diabete**

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

#### **Debolezza muscolare**

È stato riportato che i medicinali beta-bloccanti adrenergici incrementano la debolezza muscolare consistente con alcuni sintomi miastenici (es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata).

### **Malattie corneali**

I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza oculare. I pazienti con malattie corneali devono essere trattati con cautela.

### **Distacco di coroide**

È stato riportato distacco di coroide con somministrazione di terapia acquosa di soppressione (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

### **Altri agenti beta-bloccanti**

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

### **Anestesia chirurgica**

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

### **Ipertiroidismo**

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

### **Contatto cutaneo**

Le prostaglandine e gli analoghi delle prostaglandine sono sostanze biologicamente attive che potrebbero essere assorbite attraverso la pelle. Donne in stato di gravidanza o che intendono concepire devono adottare opportune precauzioni per evitare l'esposizione diretta al contenuto del flacone. In caso di accidentale contatto con una quantità abbondante contenuta nel flacone, sciacquare accuratamente ed immediatamente l'area esposta.

### **Reazioni anafilattiche**

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopìa o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

### **Terapia concomitante**

Il timololo può interagire con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Si sconsiglia l'uso topico di due prostaglandine.

### **Effetti oculari**

Travoprost può indurre un graduale cambiamento del colore dell'iride aumentando il numero di melanosomi (granuli di pigmento) nei melanociti. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati circa la possibilità di un cambiamento permanente del colore dell'iride. Il trattamento unilaterale può portare ad eterocromia permanente. Gli effetti a lungo termine sui melanociti e ulteriori conseguenze sono attualmente sconosciuti. Il cambio del colore dell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambio di colorazione degli occhi è stato notato principalmente in pazienti con iridi di colore misto, es. blu-marrone, grigio-marrone, giallo-marrone e verde-marrone; è stato tuttavia osservato anche in pazienti con occhi marroni. Tipicamente, la colorazione marrone intorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la zona periferica degli occhi interessati, ma tutta o parte dell'iride finisce per tendere al marrone.

In studi clinici controllati, è stata riportata una pigmentazione progressivamente più scura della pelle nella zona periorbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di travoprost.

Con gli analoghi delle prostaglandine sono state osservate modifiche periorbitali e della palpebra, incluso un aumento del solco palpebrale.

Travoprost può indurre cambiamenti graduali nelle ciglia dello(gli) occhio(i) trattato(i); tali cambiamenti sono stati osservati in circa metà dei pazienti durante gli studi clinici e comprendono: un aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e/o del numero di ciglia. Il meccanismo delle variazioni a livello delle ciglia e le loro conseguenze a lungo termine sono attualmente sconosciute.

Studi nelle scimmie hanno dimostrato che travoprost determina un leggero allargamento della fessura palpebrale. Comunque, questo effetto non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico.

Non c'è esperienza sull'uso di ALDUOVIZ nelle infiammazioni oculari, né nei glaucomi neovascolari, da chiusura d'angolo, ad angolo stretto o congenito, e solo un'esperienza limitata nelle patologie oculari legate a

disfunzioni tiroidee, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo.

È stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi delle prostaglandine  $F_2 \alpha$ . Si raccomanda cautela nell'utilizzo di ALDUOVIZ in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una lacerazione della capsula posteriore o con lenti in camera anteriore, o in pazienti a rischio conclamato per l'edema maculare cistoide.

In pazienti con fattori accertati di predisposizione al rischio di irite/uveite ed in pazienti con infiammazione intraoculare attiva, ALDUOVIZ può essere utilizzato con cautela.

#### **Eccipienti**

ALDUOVIZ contiene **olio di ricino poliossidrilato idrogenato 40** che può causare reazioni cutanee.

ALDUOVIZ in contenitore multidose contiene il conservante benzalconio cloruro che può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, secchezza oculare, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con secchezza oculare e con compromissione della cornea. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

Prima dell'applicazione e almeno 15 minuti dopo la somministrazione non devono essere indossate lenti a contatto morbide (vedere paragrafo 4.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione tra farmaci con travoprost o timololo.

Esiste la possibilità di effetti additivi risultanti in ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione oftalmica beta-bloccante viene somministrata in concomitanza a calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o guanetidina.

La reazione ipertensiva all'improvvisa eliminazione della clonidina può essere potenziata quando si assumono beta-bloccanti.

Sono stati riportati effetti sistemici potenziati dei beta-bloccanti (per esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione) durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (per esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

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

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico dei medicinali antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

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

##### **Donne potenzialmente gravide/contraccezione**

ALDUOVIZ non deve essere utilizzato in donne in età fertile/potenzialmente gravide a meno che non stiano adottando misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

##### **Gravidanza**

Travoprost ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato.

I dati sull'uso di ALDUOVIZ o dei suoi componenti in donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

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

ALDUOVIZ non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

##### **Allattamento**

Non è noto se il travoprost somministrato in collirio viene escreto nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e metaboliti nel latte materno. Il timololo viene escreto nel latte materno e può potenzialmente causare reazioni avverse gravi nel bambino durante l'allattamento. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti da causare sintomi clinici degli effetti dei beta-bloccanti nel bambino. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Si sconsiglia l'utilizzo di ALDUOVIZ da parte di donne che allattano.

#### **Fertilità**

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ALDUOVIZ sulla fertilità umana. Studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti di travoprost sulla fertilità a dosi fino a 75 volte superiori alla dose oculare massima raccomandata nell'uomo, mentre nessun effetto rilevante di timololo è stato evidenziato a questo livello di dose.

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

ALDUOVIZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Come per tutti i colliri, possono verificarsi un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o di usare macchinari. ALDUOVIZ può anche causare allucinazioni, capogiro, nervosismo e/o affaticamento (vedere paragrafo 4.8) che possono influire sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli e usare macchinari se si presentano questi sintomi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Riassunto del profilo di sicurezza**

In studi clinici condotti su 2.170 pazienti trattati con ALDUOVIZ, la reazione avversa correlata con il trattamento che è stata riportata più frequentemente è l'iperemia oculare (12,0%).

##### **Tabella delle reazioni avverse**

Le reazioni avverse elencate nella seguente tabella sono state osservate nel corso di studi clinici o durante l'esperienza post-marketing. Esse sono ordinate in accordo alla classificazione per sistemi e organi e classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , fino a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ , fino a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ , fino a  $< 1/1.000$ ) molto raro ( $< 1/10.000$ ) o non nota (non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Rara	Nervosismo
	Non nota	Allucinazioni*, Depressione
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiro, cefalea
	Non nota	Episodio cerebrovascolare, sincope, parestesia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia oculare
	Comune	Cheratite puntata, dolore oculare, disturbo visivo, visione offuscata, occhio secco, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio
	Non comune	Cheratite, irite, congiuntivite, infiammazione della camera anteriore, blefarite, fotofobia, riduzione dell'acuità visiva,

		astenopia, gonfiore oculare, aumento della lacrimazione, eritema della palpebra, crescita delle ciglia, allergia oculare, edema congiuntivale, edema palpebrale
	Rara	Erosione della cornea, meibomianite, emorragia congiuntivale, formazione di croste sul margine palpebrale, trichiasi, distichiasi
	Non nota	Edema maculare, ptosi palpebrale, approfondimento del solco palpebrale, iperpigmentazione dell'iride, patologia della cornea
Patologie cardiache	Non comune	Bradocardia
	Rara	Aritmia, battito cardiaco irregolare
	Non nota	Insufficienza cardiaca, tachicardia, dolore toracico, palpitazioni
Patologie vascolari	Non comune	Iperensione, ipotensione
	Non nota	Edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, gocciolamento dal naso
	Rara	Disfonia, broncospasmo, tosse, irritazione alla gola, dolore orofaringeo, fastidio nasale
	Non nota	Asma
Patologie gastrointestinali	Non nota	Disgeusia
Patologie epatobiliari	Rara	Aumento dell'alanina amminotransferasi, aumento dell'aspartato amminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite da contatto, ipertricosi, iperpigmentazione della pelle (periorbitale)
	Rara	Orticaria, alterazione del colore della pelle, alopecia
	Non nota	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Rara	Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Rara	Cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Rara	Sete, affaticamento

\*Reazioni avverse osservate con timololo

Ulteriori reazioni avverse, che sono state osservate con uno dei principi attivi e che possono potenzialmente verificarsi con ALDUOVIZ:

#### Travoprost

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA
Disturbi del sistema immunitario	Allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Ansia, insonnia
Patologie dell'occhio	Uveite, follicoli congiuntivali, secrezione oculare, edema periorbitale, prurito palpebrale, ectropion, cataratta, iridociclite, herpes simplex oftalmico, infiammazione oculare, fotopsia, eczema delle palpebre, visione con alone,

	ipoestesia oculare, pigmentazione della camera anteriore, midriasi, iperpigmentazione delle ciglia, ispessimento delle ciglia, difetto del campo visivo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini, tinnito
Patologie vascolari	Riduzione della pressione diastolica, aumento della pressione sistolica sanguigna
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma aggravata, rinite allergica, epistassi, patologia respiratoria, congestione nasale, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali	Ulcera peptica riattivata, patologia gastrointestinale, diarrea, costipazione, bocca secca, dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esfoliazione della cute, struttura dei capelli anormale, dermatite allergica, alterazione del colore dei capelli, madarosi, prurito, crescita dei capelli anormale, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico, artralgia
Patologie renali e urinarie	Disuria, incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia
Esami diagnostici	Antigene prostatico-specifico aumentato

### Timololo

Come altri medicinali oftalmici applicati localmente, il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli rilevati con agenti beta-bloccanti sistemici. Ulteriori reazioni indesiderate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto alla somministrazione sistemica. Per informazioni su come ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche sistemiche incluso angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni, insonnia, incubi, perdita di memoria
Patologie del sistema nervoso	Ischemia cerebrale, aumento di segni e sintomi della miastenia grave
Patologie dell'occhio	Segni e sintomi di irritazione oculare (es. bruciore, puntura, prurito, lacrimazione, arrossamento), distacco coroidale dopo chirurgia di filtrazione (vedere paragrafo 4.4), diminuzione della sensibilità corneale, diplopia
Patologie cardiache	Edema, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco
Patologie vascolari	Fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi
Patologie gastrointestinali	Nausea, dispepsia, diarrea, bocca secca, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia
Patologie dell'apparato	Disfunzione sessuale, calo della libido

riproduttivo e della mammella	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia

#### 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 riportato nell'allegato V.

#### 4.9 Sovradosaggio

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico con ALDUOVIZ o che sia associato a tossicità.

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

In caso di sovradosaggio di ALDUOVIZ, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il timololo non si dializza con facilità.

### 5.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici. Preparati antiglaucoma e miotici, codice ATC: S01ED51.

#### Meccanismo d'azione

ALDUOVIZ contiene due principi attivi: travoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare con meccanismi d'azione complementari e l'effetto combinato risulta in una riduzione della pressione intraoculare maggiore rispetto a quella indotta dai componenti somministrati singolarmente.

Travoprost, un analogo della prostaglandina F<sub>2α</sub>, è un agonista completo altamente selettivo e con un'alta affinità per il recettore FP delle prostaglandine, e riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato e la via uveosclerale. La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia entro 2 ore circa dalla somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto dopo 12 ore. Una riduzione significativa della pressione intraoculare può essere mantenuta per periodi superiori alle 24 ore con una dose singola.

Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo che non ha attività simpaticomimetica intrinseca, sedativa diretta a livello del miocardio o stabilizzante di membrana. Studi di tonografia e fluorofotometria sull'uomo indicano che la sua azione predominante è correlata con una riduzione della formazione di umore acqueo e un leggero aumento della facilità di deflusso.

#### Farmacologia secondaria

Travoprost ha aumentato in misura significativa il flusso sanguigno alla testa del nervo ottico nei conigli dopo 7 giorni di somministrazione oculare topica (1,4 mcg una volta al giorno).

#### Effetti farmacodinamici

##### Effetti clinici

In uno studio clinico controllato della durata di dodici mesi, in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 25 e 27 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare di ALDUOVIZ somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 8 e 10 mmHg. La non inferiorità di ALDUOVIZ confrontato con latanoprost 50 mcg /ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della pressione intraoculare media è stata dimostrata a tutti i tempi in tutte le visite.

In uno studio clinico controllato della durata di tre mesi in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 27 e 30 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare di ALDUOVIZ somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 9 e 12 mmHg e fino a 2 mmHg superiore rispetto a quella di travoprost 40 mcg /ml somministrato una volta al giorno alla sera e da 2 a 3 mmHg superiore a quella di timololo 5 mg/ml somministrato due volte al giorno. Rispetto al travoprost, in tutte le visite effettuate nel corso dello studio, è stata osservata una riduzione statisticamente superiore della pressione intraoculare media al mattino (8:00, 24 ore dopo l'ultima dose di ALDUOVIZ).

In due studi clinici controllati della durata di tre mesi in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di pressione intraoculare compreso tra 23 e 26 mmHg, la riduzione della pressione intraoculare media di ALDUOVIZ somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata compresa tra 7 e 9 mmHg. Le riduzioni della pressione intraoculare media non erano inferiori, sebbene numericamente minori, rispetto a quelle ottenute con terapia concomitante con travoprost 40 mcg/ml somministrato una volta al giorno alla sera e di timololo 5 mg/ml somministrato una volta al giorno al mattino.

In uno studio clinico controllato della durata di 6 settimane, in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare con un valore basale medio di PIO compreso tra 24 e 26 mmHg, la riduzione media della pressione intraoculare con ALDUOVIZ (conservato con polyquaternium-1) somministrato una volta al giorno al mattino, è risultata pari a 8 mmHg ed equivalente a quella ottenuta con ALDUOVIZ (conservato con benzalconio cloruro).

I criteri di inclusione adottati erano comuni in tutti gli studi, ad esclusione del criterio relativo al valore di PIO d'ingresso ed alla risposta a precedenti terapie per la riduzione della PIO. Lo sviluppo clinico di ALDUOVIZ ha incluso sia pazienti non sottoposti a terapia che in terapia. Non è stata inserita tra i criteri d'inclusione l'insufficiente risposta alla monoterapia.

I dati esistenti indicano che la somministrazione alla sera potrebbe avere alcuni vantaggi in termini di riduzione della pressione intraoculare media. Nel prescrivere una dose al mattino piuttosto che alla sera si deve tenere conto della praticità per il paziente nonché della sua probabilità di adesione al trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Travoprost e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea. Travoprost è un profarmaco che subisce una rapida idrolisi dell'estere nella cornea per ottenere l'acido libero attivo. Dopo la somministrazione di una dose al giorno di ALDUOVIZ PQ per 5 giorni, in soggetti sani (N=22), l'acido libero di travoprost non era quantificabile nei campioni di plasma prelevati dalla maggioranza dei soggetti (94,4%) e non era generalmente rilevabile un'ora dopo il dosaggio. Quando misurabili ( $\geq 0,01$  ng/ml, il limite di quantificazione dell'analisi), le concentrazioni erano comprese tra 0,01 e 0,03 ng/ml. Allo stato stazionario la  $C_{max}$  media del timolo era pari a 1,34 ng/ml e il  $T_{max}$  era circa 0,69 ore dopo la somministrazione della dose singola giornaliera di ALDUOVIZ.

### Distribuzione

L'acido libero di travoprost può essere misurato nell'umore acqueo degli animali durante le prime ore e nel plasma umano solo durante la prima ora dopo la somministrazione oculare di ALDUOVIZ. Il timololo può essere misurato nell'umore acqueo umano dopo la somministrazione oculare di timololo e nel plasma fino a 12 ore dopo la somministrazione oculare di ALDUOVIZ.

### Biotrasformazione

Il metabolismo è la principale via di eliminazione sia di travoprost che dell'acido libero attivo. Le vie metaboliche sistemiche sono parallele a quelle delle prostaglandine endogene  $F2_{\alpha}$  che sono caratterizzate dalla riduzione del doppio legame 13-14, dall'ossidazione dell'idrossile in posizione 15 e dalle scissioni  $\beta$ -ossidative della parte superiore della catena laterale.

Timololo viene metabolizzato per due vie. Una via produce una catena laterale etanolamminica sull'anello tiadiazolico e l'altra genera una catena laterale etanolica sull'atomo di azoto della morfolina ed una seconda catena laterale simile con un gruppo carbonile adiacente all'azoto. Il  $t_{1/2}$  del timololo nel plasma è 4 ore dopo la somministrazione oculare di ALDUOVIZ.

### Eliminazione

L'acido libero di Travoprost e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Un quantitativo inferiore al 2% di una dose oculare di travoprost è stato ritrovato nelle urine sotto forma di acido libero. Il timololo e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Circa il 20% di una dose di timololo viene escreta non modificata nelle urine e il resto viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nelle scimmie, è stato dimostrato che la somministrazione di ALDUOVIZ due volte al giorno induce un incremento della fessura palpebrale ed un aumento della pigmentazione dell'iride simili a quelli osservati con la somministrazione oculare di prostanoidi.

ALDUOVIZ conservato con polyquaternium-1 ha indotto una tossicità minima della superficie oculare, paragonato al collirio conservato con benzalconio cloruro, su cellule corneali umane in coltura e a seguito di somministrazione oculare topica nei conigli.

### **Travoprost**

La somministrazione oculare topica di travoprost nelle scimmie a concentrazioni fino a 0,012% nell'occhio destro, due volte al giorno per un anno, non ha prodotto alcun risultato in termini di tossicità sistemica.

Studi sulla tossicità riproduttiva con travoprost sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. Le conclusioni mostrano una correlazione tra l'attività agonista del recettore FP nell'utero e mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto e fetotossicità. In femmine di ratto gravide, la somministrazione sistemica di travoprost a dosi superiori a 200 volte la dose clinica durante il periodo di organogenesi, ha comportato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Bassi livelli di radioattività sono stati misurati nel fluido amniotico e nei tessuti fetali di femmine di ratto gravide a cui è stato somministrato <sup>3</sup>H-travoprost. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo hanno dimostrato un effetto marcato sulla perdita del feto con una frequenza elevata osservata nei ratti e nei topi

(180 pg/ml e 30 pg/ml di plasma, rispettivamente) a esposizioni da 1,2 a 6 volte l'esposizione clinica (fino a 25 pg/ml).

### **Timololo**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo dovuti all'uso di timololo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva con timololo hanno mostrato un ritardo dell'ossificazione fetale in ratti senza alcun effetto avverso sullo sviluppo postnatale (7.000 volte la dose clinica) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (14.000 volte la dose clinica).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Collirio monodose:

Mannitolo, trometamolo, olio di ricino poliossidrilato idrogenato 40 (Cremophor RH40), acido borico, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

#### Collirio multidose:

**Benzalconio cloruro**, mannitolo, trometamolo, olio di ricino poliossidrilato idrogenato 40 (Cremophor RH40), acido borico, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Collirio multidose:

1 anno a confezionamento integro.

Dopo la prima apertura del flacone: 28 giorni; trascorso tale periodo il medicinale residuo deve essere eliminato.

Riportare la data di prima apertura nell'apposito spazio previsto sulla scatola.

#### Collirio monodose:

1 anno a confezionamento integro.

Dopo la prima apertura della busta di alluminio: 7 giorni.

Il prodotto non contiene conservanti. Dopo la somministrazione, il contenitore monodose andrà eliminato anche se solo parzialmente utilizzato.

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

Collirio multidose e monodose:

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

#### Collirio multidose:

Flacone di polietilene a bassa densità dotato di contagocce in polietilene a bassa densità e chiuso con tappo in polipropilene. Confezione da 1 flacone da 2,5 ml.

Collirio monodose:

Contenitore monodose in polietilene da 0.1 ml. Confezione contenente 6 strip, ciascuno costituito da 5 contenitori monodose, posti in bustine in PET/Al/PE (uno strip per ogni bustina) per un totale di 30 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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**

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica n. 26

84083 Castel San Giorgio

(SA)

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 044900013 – “40 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” – 1 Flacone LDPE da 2,5 ml

AIC 044900025 – “40 mcg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione in contenitori monodose” – 30 Contenitori monodose in LDPE da 0,1 ml

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**