

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIMALFA 0,5% collirio, soluzione
TIMALFA 0,25% collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di collirio contiene:

Principio attivo:	Soluzione allo 0,5%	Soluzione allo 0,25%
timololo maleato	mg 6,83	mg 3,42
Pari a timololo	mg 5,00	mg 2,50

Per l'elenco completo degli eccipienti vedi sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Timalfa è indicato in:

- pazienti con ipertensione oculare,
- pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto,
- pazienti afachici con glaucoma,
- pazienti con angolo stretto e con episodi precedenti di chiusura d'angolo, spontanea o iatrogena, nell'occhio controlaterale, in cui sia necessario ridurre la pressione endoculare (vedi sezione 4.4).

Timalfa è anche indicato come terapia concomitante nel glaucoma pediatrico, che sia inadeguatamente controllato con altre terapie antiglaucoma.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Timalfa è disponibile in soluzione oftalmica sterile allo 0,25% e allo 0,5%. Di solito si inizia la terapia somministrando una goccia di soluzione allo 0,25% nell'occhio affetto due volte al giorno. Se la risposta clinica non è adeguata, la posologia può essere variata somministrando una goccia allo 0,5% in ciascun 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.

Uso pediatrico

La posologia iniziale consigliata è una goccia di Timalfa allo 0,25% nell'occhio affetto ogni 12 ore, in aggiunta ad altra terapia antiglaucoma. La posologia può essere aumentata ad una goccia di soluzione allo 0,5% nell'occhio affetto ogni 12 ore se necessario.

L'impiego di Timalfa non è raccomandato negli infanti prematuri o nei neonati.

Uso con altri farmaci antiglaucoma

Qualora fosse necessario un più marcato controllo della pressione endoculare, si possono somministrare miotici, adrenalina e per via sistemica inibitori dell'anidrasi carbonica. Quando Timalfa va aggiunto ad un'altra terapia antiglaucoma, somministrare una goccia di Timalfa allo 0,25% in ciascun occhio due volte al giorno. Se è richiesta una posologia maggiore di Timalfa sostituire con una goccia di soluzione allo 0,5% in ciascun occhio due volte al giorno.

Non è raccomandato l'impiego contemporaneo di due beta-bloccanti topici (vedi sezione 4.4)

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 dosaggio appropriato per un giorno ed iniziare il giorno successivo il trattamento con Timalfa: una goccia di Timalfa allo 0,25% nell'occhio affetto due volte al giorno. Se la

risposta clinica è inadeguata, si può aumentare la dose ad una goccia di Timalfa allo 0,5% due volte al giorno.

Quando i pazienti vengono trasferiti da una terapia con un singolo agente antiglaucoma che non sia un beta-bloccante per uso topico oftalmico, il primo giorno continueranno con il farmaco già in uso e aggiungeranno una goccia di Timalfa allo 0,25% in ogni occhio due volte al giorno. Il giorno seguente sospenderanno completamente il farmaco usato in precedenza e continueranno con Timalfa allo 0,25%. Se è richiesto un dosaggio più alto di Timalfa, sostituire con una goccia di soluzione allo 0,5% in ogni occhio due volte al giorno.

4.3 Controindicazioni

Timalfa è controindicato in pazienti con:

- asma bronchiale o anamnesi positiva per asma bronchiale o con broncopneumopatia cronica ostruttiva;
- bradicardia sinusale, blocco atrio ventricolare di II e III grado, scompenso cardiaco manifesto, shock cardiogeno;
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;

Timalfa è generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedi sezione 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri farmaci oftalmici applicati localmente, il timololo può essere assorbito per via sistemica. Quindi, le stesse reazioni indesiderate riscontrate con la somministrazione sistemica di agenti beta-bloccanti possono manifestarsi con la somministrazione topica, inclusi il peggioramento dell'angina di Prinzmetal (angina instabile), dei disturbi circolatori periferici e centrali e l'insorgenza di ipotensione.

Lo scompenso cardiaco deve essere adeguatamente controllato prima di iniziare la terapia con il timololo. In pazienti con una storia di una grave malattia cardiaca, i segni di scompenso cardiaco debbono essere attentamente sorvegliati e la frequenza del polso deve essere attentamente controllata.

In seguito alla somministrazione di timololo sono state riportate reazioni respiratorie e cardiache, incluso il decesso per broncopasmo in pazienti con asma e, raramente, morte associata a insufficienza cardiaca.

Rischio di reazione anafilattica

Pazienti con una storia di atopia o reazione anafilattica severa verso una varietà di allergeni, durante il trattamento con beta-bloccanti possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione, accidentale, diagnostica o terapeutica, a tali allergeni. Questi pazienti possono non rispondere alle abituali dosi di adranalina usate per trattare reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

Pazienti che sono già in trattamento con un beta-bloccante per via orale ed ai quali si prescrive Timalfa debbono essere osservati per un potenziale effetto additivo sia sulla pressione endoculare che sugli effetti sistemici conosciuti del beta-blocco. L'uso di due agenti beta-bloccanti per uso topico non è raccomandato.

Sospensione della terapia

In alcuni pazienti, dopo somministrazione di beta-bloccanti per via sistemica in corso di anestesia, è stata osservata un'ipotensione severa e prolungata. Quindi, prima di un intervento chirurgico programmato, è raccomandata una sospensione graduale del trattamento con Timalfa.

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.

Effetti additivi del beta-blocco

Nei pazienti affetti da diabete mellito o ipoglicemia, la terapia con beta-bloccanti può mascherare alcuni sintomi dell'ipoglicemia. Per tale motivo, Timalfa va impiegato con cautela in pazienti diabetici trattati con insulina o ipoglicemici.

La terapia con beta-bloccanti, inoltre, può mascherare alcuni sintomi di ipertiroidismo.
Una sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

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

Altri

In pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, l'obiettivo immediato del trattamento è la riapertura dell'angolo. Questo richiede il restringimento della pupilla con un miotico. Timalfa ha uno scarso o nessun effetto sulla pupilla. Quando Timalfa è usato per ridurre la pressione intraoculare elevata nel glaucoma ad angolo chiuso deve essere impiegato insieme ad un miotico e non utilizzato da solo.

Con la somministrazione di farmaci che riducono l'umor acqueo, come timololo e acetazolamide, dopo procedure filtranti è stato riportato il distacco della coroide.

Uso di lenti a contatto morbide

Timalfa, nella formulazione multidose (flacone da 5 ml), contiene come conservante benzalconio cloruro, che può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide. In questi pazienti è possibile prescrivere la formulazione di Timalfa in contenitori monodose.

Qualora si intenda utilizzare comunque la confezione multidose, le gocce non dovranno essere applicate mentre si portano le lenti a contatto morbide, ma le lenti stesse dovranno essere rimosse prima dell'applicazione. Una volta applicate le gocce, le lenti non dovranno essere reinserite prima di 15 minuti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Esiste la possibilità di effetti additivi di insorgenza di ipotensione e/o marcata bradicardia quando Timalfa è somministrato insieme a calcio antagonisti per os, a farmaci che provocando deplezione delle catecolamine, ad agenti beta-bloccanti, antiaritmici (amiodarone incluso), glicosidi digitali, parasimpaticomimetici, narcotici ed inibitori delle monoamino ossidasi (MAO).

Durante il trattamento combinato con chinidina e timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio, riduzione della frequenza cardiaca), possibilmente per inibizione da parte della chinidina del metabolismo del timololo tramite la via enzimatica P-450, CYP2D6.

Sebbene Timalfa impiegato da solo abbia uno scarso o nessun effetto sul diametro pupillare, occasionalmente è stata riferita midriasi risultante da una terapia concomitante con adrenalina.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Timalfa non è stato studiato nelle donne in gravidanza; quindi il suo impiego richiede che vengano attentamente valutati i benefici della terapia contro i possibili rischi.

Il timololo si rinviene nel latte materno. 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

Possibili effetti collaterali, come vertigini, sonnolenza o visione offuscata, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con la somministrazione oculare di questa o altre formulazioni di timololo maleato negli studi clinici o da quando il farmaco è stato posto in vendita.

Sensi speciali

Segni e sintomi di irritazione oculare inclusi bruciore e dolore puntorio, congiuntivite, blefarite, cheratite e diminuita sensibilità corneale. Disturbi visivi, incluse variazioni di rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), diplopia e ptosi, distacco della coroide a seguito di chirurgia filtrante (vedi sezione 4.4).

Cardiovascolari

Sono stati riportati l'aggravamento o la precipitazione di certi disordini cardiovascolari o polmonari, presumibilmente correlati agli effetti sistemici dei beta-bloccanti. Questi sono: ipotensione, bradicardia, aritmia, lipotimia/sincope, blocco cardiaco, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni, arresto cardiaco.

Respiratori

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

Organismo nella sua interezza

Cefalea, astenia, faticabilità, dolore toracico, nausea, vertigini, depressione, mascheramento dei sintomi d'ipoglicemia in pazienti insulino-dipendenti.

Apparato tegumentario

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema, orticaria e rash localizzato o generalizzato e grave.

Sistema digestivo

Nausea.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati, ma una correlazione causale con la terapia con timololo non è stata stabilita: edema maculare cistoide afachico, secchezza della mucosa orale, congestione nasale, anoressia, dispnea, vertigini, effetti sul SNC (es. cambiamenti comportamentali che includono confusione mentale, allucinazioni, ansia, disorientamento, nervosismo, sonnolenza ed altri disturbi psichici), ipertensione e fibrosi retroperitoneale.

Effetti collaterali potenziali

Questi altri effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici con timololo maleato dopo somministrazione orale e possono essere considerati effetti potenziali del timololo maleato soluzione oftalmica.

Organismo in generale

Dolore toracico, dolore alle estremità, diminuita resistenza all'esercizio, perdita di peso.

Cardiovascolari

Blocco AV (secondo o terzo grado), blocco senoatriale, edema, edema polmonare, insufficienza cardiaca, fenomeno di Raynaud, sensazione di freddo alle estremità, claudicatio, peggioramento dell'insufficienza arteriosa e dell'angina pectoris, vasodilatazione.

Sistema digestivo

Vomito, diarrea ed epatomegalia.

Sistema endocrino

Iperglicemia e ipoglicemia.

Apparato tegumentario

Prurito, irritazione cutanea, aumentata pigmentazione, sudorazione e dermatite esfoliativa (un caso).

Sistema muscoloscheletrico

Artralgia.

Sistema nervoso

Vertigini, parestesia e locale indebolimento.

Psichiatrici

Diminuita concentrazione, incubi, aumento dell'attività onirica, insonnia e diminuzione della libido.

Sistema respiratorio

Rantoli e tosse.

Ematologici

Porpora non trombocitopenica.

Sensi speciali

Tinnito, secchezza oculare.

Sistema urogenitale

Impotenza, difficoltà nella minzione.

Valori clinici di laboratorio

Variazioni clinicamente importanti nei parametri standard di laboratorio sono stati raramente associati con la somministrazione orale di timololo maleato. Sono stati segnalati lievi aumenti dell'azotemia, del potassio sierico, dell'acido urico e dei trigliceridi, nonché riduzioni minime dell'emoglobina, dell'ematocrito e del colesterolo HDL. Tali variazioni non sono state, comunque, ingravescenti o associate a manifestazioni cliniche.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti un iperdosaggio nell'uomo.

I più comuni segni e sintomi prevedibili in caso di iperdosaggio con un farmaco beta-bloccante per via sistemica sono rappresentati da bradicardia sintomatica, ipotensione, broncospasmo e insufficienza cardiaca acuta.

In caso di ingestione si consiglia la lavanda gastrica.

Gli studi hanno mostrato che il timololo non viene prontamente dializzato.

In caso di bradicardia sintomatica somministrare per via endovenosa atropina solfato alla dose di 0,25 - 2 mg. Se la bradicardia persiste, somministrare con cautela isoproterenolo cloridrato per via endovenosa. Nei casi refrattari si deve prendere in considerazione l'uso di un pacemaker cardiaco transvenoso.

In caso di ipotensione somministrare farmaci pressori simpaticomimetici. Nei casi refrattari si è dimostrato utile il glucagone cloridrato.

In caso di broncospasmo somministrare isoproterenolo cloridrato ed eventualmente aminofillina.

In caso di scompenso cardiaco acuto si potrà somministrare una terapia convenzionale a base di digitale, diuretici, ossigeno; nei casi refrattari aminofillina per via endovenosa e se necessario glucagone cloridrato.

In caso di blocco cardiaco (II o III grado) impiegare isoproterenolo cloridrato o pacemaker cardiaco transvenoso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miotici e antiglaucoma.
Codice ATC: S01ED01

Timalfa 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.

Timalfa è un farmaco bloccante i 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 (stabilizzante di membrana). L'inizio dell'effetto del timololo 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 Timalfa allo 0,25% o allo 0,5%. Questa lunga durata d'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 del timololo nel ridurre la pressione endoculare è ben mantenuta. La sua azione antiipertensiva implica, probabilmente, una ridotta formazione dell'acqueo anche se è stato osservato un leggero aumento nella facilitazione del deflusso. A differenza dei miotici, Timalfa 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 si 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.

Il timololo è stato anche usato in pazienti glaucomatosi che portano lenti a contatto rigide convenzionali (PMMA) ed è stato in genere ben tollerato. Il timololo non è stato studiato nei pazienti che usano lenti realizzate con materiali differenti dal polimetilmetacrilato (PMMA).

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

In uno studio sulle concentrazioni plasmatiche del farmaco in 6 soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo somministrazione topica due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In uno studio della durata di 2 anni sulla somministrazione orale di timololo maleato in ratti, si è verificato un aumento statisticamente significativo ($p \leq 0,05$) dell'incidenza di feocromocitoma nei ratti maschi trattati con dosi 300 volte superiori alla dose orale massima raccomandata nell'uomo (1 mg/kg/die). Tali differenze non furono osservate in ratti trattati con dosi pari a 25-100 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo. Si è verificato un aumento statisticamente significativo ($p \leq 0,05$) dell'incidenza complessiva di neoplasia in topi femmine a livelli di dosaggio pari a 500 mg/kg/die. Il timololo maleato si è mostrato privo di potenziale mutagenico 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 mg/kg/die). 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 orale 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. Dosi di 1.000 mg/kg/die (1.000 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo) si sono dimostrate materno-tossiche ed 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 materno-tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Timalfa 0,25% e 0,5%, flacone da 5 ml: Sodio fosfato monobasico biidrato, sodio fosfato bibasico dodecaidrato, benzalconio cloruro, acqua depurata.

Timalfa 0,25% e 0,5%, contenitori monodose da 0,5 ml: Sodio fosfato monobasico biidrato, sodio fosfato bibasico dodecaidrato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Il collirio contenuto nel flacone da 5 ml è incompatibile con lenti a contatto morbide, per la presenza di benzalconio cloruro.

6.3 Validità

Validità: 3 anni in confezionamento integro.

Il prodotto non deve essere utilizzato oltre 28 giorni dalla prima apertura del contenitore multidose.

Le monodose non contengono conservanti e devono essere utilizzate immediatamente dopo la prima apertura e un eventuale residuo non può essere riutilizzato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il collirio è contenuto in un flacone di polietilene a bassa densità con sottotappo contagocce di polietilene e capsula a vite di polipropilene con sigillo di sicurezza o in contenitore monodose di polietilene a bassa densità.

Timalfa 0,25% collirio, soluzione - flacone da 5 ml

Timalfa 0,25% collirio, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,5 ml

Timalfa 0,5% collirio, soluzione - flacone da 5 ml

Timalfa 0,5% collirio, soluzione - 30 contenitori monodose da 0,5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e per la manipolazione

I contenitori monodose non contengono conservanti; dopo l'uso, devono essere eliminati anche se utilizzati solo parzialmente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

ALFA INTES – Industria Terapeutica Splendore S.r.l. - Via Fratelli Bandiera, 26 - 80026 Casoria (NA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

AIC n. 035706011 Timalfa soluzione oftalmica 0,25% flaconcino da 5 ml

AIC n. 035706023 Timalfa soluzione oftalmica 0,25% 30 contenitori monodose da 0,5 ml

AIC n. 035706035 Timalfa soluzione oftalmica 0,5% flaconcino da 5 ml

AIC n. 035706047 Timalfa soluzione oftalmica 0,5% 30 contenitori monodose da 0,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15/02/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 15/02/2010