

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### SCHEDA TECNICA

#### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

OFTIMOLO 0,25% collirio, soluzione

OFTIMOLO 0,50% collirio, soluzione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene:

##### Principio attivo:

Timololo maleato

2,5 mg/ml      5 mg/ml

pari a

3,42 mg      6,84 mg

di timololo

2,5 mg      5,0 mg

##### Eccipienti:

Benzalconio cloruro

0,10 mg      0,10 mg

Sodio diidrogeno fosfato diidrato

q.b.      q.b.

Sodio fosfato dodecaidrato

q.b.      q.b.

Idrossido di sodio

q.b. a pH 6,8-7,0

Acqua per soluzioni iniettabili

q.b. a 1 ml

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per uso oftalmico.

#### 4. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE, TOSSICOLOGICHE E FARMACOCINETICHE

**Farmacologia** - Il timololo 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. Il timololo 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 di OFTIMOLO 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 OFTIMOLO da 2,5 o da 5 mg/ml. Questa lunga durata di azione permette il controllo della pressione oculare durante le ore notturne. Osservazioni ripetute in un arco di tempo di tre anni indicano che l'azione dell'OFTIMOLO 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, il timololo 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).

**Tossicologia** - 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 o 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 ( $p < 0,05$ ) 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 ( $p < 0,05$ ) 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 ed 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 1000 mg/Kg/die (1000 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.

**Farmacocinetica** - Nel coniglio, il picco di massima concentrazione ( $C_{max}$ ) del timololo maleato nell'umor acqueo, dopo somministrazione endoculare, si riscontra tra 30 e 60 minuti. A seguito della somministrazione topica di 30  $\mu$ l di una soluzione allo 0,50% di principio attivo, il picco di massima concentrazione nell'umor acqueo dopo 30 minuti è risultato superiore a 200 ng/100  $\mu$ l; la corrispondente concentrazione plasmatica è pari a 12-13 ng/ml.

Studi farmacocinetici hanno dimostrato una buona penetrabilità del timololo nell'occhio; è stato pure rilevato che la pressione endoculare decresce anche nell'occhio controlaterale, non trattato.

## 5. INFORMAZIONI CLINICHE

### 5.1 Indicazioni terapeutiche

OFTIMOLO 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.

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

### 5.2 Controindicazioni

OFTIMOLO è controindicato in pazienti con asma bronchiale o con pregressi episodi di asma bronchiale o con broncopneumopatia cronica ostruttiva, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare di II e III grado, scompenso cardiaco manifesto, shock cardiogeno.

Ipersensibilità a qualsiasi componente del prodotto.

### 5.3 Effetti indesiderati

Il timololo maleato è in genere ben tollerato. I seguenti effetti indesiderati sono stati riscontrati o in studi clinici o da quando tale sostanza è entrata nell'uso clinico.

*Sensi speciali:* segni e sintomi di irritazione oculare inclusi 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.

*Apparato tegumentario:* sono state riportate reazioni di ipersensibilità, inclusi rash localizzati o generalizzati e orticaria.

*Cardiovascolari e respiratori:* l'aggravamento o la precipitazione di certi disordini cardiovascolari o polmonari sono stati riportati, presumibilmente correlati agli effetti sistemici dei beta-bloccanti. Questi sono: ipotensione, bradicardia, aritmia, lipotimia, blocco cardiaco, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, scompenso cardiaco congestizio, palpitazione, arresto cardiaco, broncospasmo (soprattutto in pazienti con preesistente malattia broncospastica), insufficienza respiratoria, dispnea.

*Organismo nella sua interezza:* cefalea, astenia, nausea, vertigini, depressione, sintomi di ipoglicemia in insulino-dipendenti, affaticamento.

Le seguenti reazioni indesiderate sono state riportate, ma una relazione causale alla terapia con il timololo maleato non è stata stabilita: edema maculare, cistoide afachico, secchezza delle fauci, congestione nasale, anoressia, dispepsia, nausea, vertigini, effetti sul SNC (es. cambiamenti comportamentali incluso confusione, allucinazioni, ansia, disorientamento, nervosismo, sonnolenza ed altri disturbi psichici) ipertensione e fibrosi retroperitoneale.

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 e terzo grado), blocco sinoatriale, 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 ed 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.

*Sensi speciali:* tinnito e secchezza oculare.

*Sistema urogenitale:* impotenza e difficoltà nella minzione.

*Valori clinici di laboratorio:* cambiamenti importanti clinicamente nei parametri standard di laboratorio sono stati raramente associati con la somministrazione di timololo maleato. Ci furono lievi aumenti nell'azotemia, nel potassio serico e nell'acido urico e minime diminuzioni nell'emoglobina e nell'ematocrito, ma non furono ingrandite od associate a manifestazioni cliniche.

#### 5.4 Speciali precauzioni per l'uso

Come altri farmaci oftalmici applicati topicamente, OFTIMOLO può essere assorbito per via sistemica. Le stesse reazioni indesiderate riscontrate con la somministrazione sistemica di agenti beta-bloccanti possono manifestarsi con la somministrazione topica. Pazienti che sono già in trattamento con un beta-bloccante per via orale ed ai quali si prescrive OFTIMOLO debbono essere osservati per un potenziale effetto additivo sia sulla pressione endoculare che sugli effetti sistemici conosciuti del beta-blocco.

Lo scompenso cardiaco deve essere adeguatamente controllato prima di iniziare la terapia con OFTIMOLO. In pazienti con una storia di 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 maleato sono state riportate reazioni respiratorie e cardiache, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti con asma e raramente morte in associazione a scompenso cardiaco.

Impiegare con cautela in pazienti diabetici trattati con insulina o ipoglicemici per la possibilità di mascherare i sintomi di ipoglicemia. Altrettanto può mascherare i sintomi di ipertiroidismo. 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. OFTIMOLO ha uno scarso o nessun effetto sulla pupilla. Quando OFTIMOLO è usato per ridurre la pressione intraoculare elevata nel glaucoma ad angolo chiuso deve essere impiegato con un miotico e non da solo.

- Uso pediatrico: l'uso di OFTIMOLO non è raccomandato negli infanti prematuri o nei neonati.

#### 5.5 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

OFTIMOLO non è stato studiato nelle donne in gravidanza; quindi il suo impiego richiede che vengano valutati i benefici della terapia contro i possibili rischi. A causa delle potenziali reazioni indesiderate serie causate da timololo in bambini in allattamento, si deve decidere se sospendere il farmaco o l'allattamento, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

#### 5.6 Interazioni con altri medicinali ed interazioni d'altro genere

Esiste la possibilità di effetti additivi e di insorgenza di ipotensione e/o marcata bradicardia quando OFTIMOLO è somministrato insieme ad un calcio antagonista, a farmaci depletanti le catecolamine ed agenti beta-bloccanti.

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

#### 5.7 Posologia e modo di somministrazione

OFTIMOLO è disponibile in flaconcini da 2,5 o da 5 mg/ml. Di solito si inizia la terapia somministrando una goccia di soluzione da 2,5 mg/ml nell'occhio affetto due volte al giorno. Se la risposta clinica non è adeguata, la posologia può essere variata somministrando una goccia da 5 mg/ml in ogni occhio affetto due volte al giorno. Se la pressione endoculare si mantiene a livelli soddisfacenti, in molti pazienti la terapia può essere proseguita con un'unica somministrazione giornaliera.

- Uso pediatrico. La posologia iniziale consigliata è una goccia di OFTIMOLO da 2,5 mg/ml nell'occhio affetto ogni 12 ore, in aggiunta ad altra terapia antiglaucoma. La posologia può essere aumentata ad una goccia di soluzione da 5 mg/ml nell'occhio affetto ogni 12 ore se necessario.

- 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'anidraasi carbonica. Quando OFTIMOLO va aggiunto ad un'altra terapia antiglaucoma, somministrare una goccia di OFTIMOLO da 2,5 mg/ml in ogni occhio due volte al giorno. Se è richiesta una posologia maggiore di OFTIMOLO sostituire con una goccia di soluzione da 5 mg/ml in ogni occhio due volte al giorno.

- 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 e quindi iniziare il giorno successivo il trattamento con OFTIMOLO: una goccia di OFTIMOLO da 2,5 mg/ml nell'occhio affetto due volte al giorno. Se la risposta clinica è inadeguata, si può aumentare la dose ad una goccia di OFTIMOLO da 5 mg/ml 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 ed aggiungeranno una goccia di OFTIMOLO da 2,5 mg/ml in ogni occhio due volte al giorno. Il giorno seguente sospenderanno completamente il farmaco usato in precedenza e continueranno con OFTIMOLO da 2,5 mg/ml. Se è richiesto un dosaggio più alto di OFTIMOLO, sostituire con una goccia di soluzione da 5 mg/ml in ogni occhio due volte al giorno.

#### 5.8 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 isoproterenolo cloridrato ed eventualmente aminofillina. In caso di scompenso cardiaco acuto 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.

#### 5.9 Avvertenze speciali

Come con l'uso di altri farmaci antiglaucoma, è stata riferita in alcuni pazienti una diminuita risposta a timololo maleato dopo terapia prolungata. Tuttavia, in uno studio a lungo termine in cui 164 pazienti sono stati seguiti per almeno 3 anni, non è stata osservata alcuna differenza significativa nella pressione intraoculare media dopo l'iniziale stabilizzazione.

- Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

#### 5.10 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1 Incompatibilità

Nessuna nota.

#### 6.2 Periodo di validità a confezionamento integro

2 anni.

Il prodotto non deve essere usato oltre 30 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

6.3 Speciali precauzioni per la conservazione

Non ci sono speciali precauzioni per la conservazione.

6.4 Natura e capacità del contenitore, confezione e relativo prezzo

La soluzione oftalmica è contenuta in flaconi di polietilene muniti di contagocce e chiusi con tappo a vite di polietilene con sigillo di garanzia.

**Soluzione oftalmica allo 0,25%**

- flacone da 3 ml - €. (confezione sospesa)

- flacone da 5 ml - €.

**Soluzione oftalmica allo 0,50%**

- flacone da 3 ml - €. (confezione sospesa)

- flacone da 5 ml - €.

6.5 Ragione sociale e sede dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

THEA FARMA S.p.A.

Via Giotto, 36 – 20145 Milano

6.6 Numero di autorizzazione all'immissione in commercio e data di prima commercializzazione

Flacone 3 ml 0,25% - A.I.C. n. 028549020

Flacone 5 ml 0,25% - A.I.C. n. 028549018

Flacone 3 ml 0,50% - A.I.C. n. 028549044

Flacone 5 ml 0,50% - A.I.C. n. 028549032

Giugno 1995

6.7 Tabella di appartenenza secondo DPR 309/90

Non è pertinente.

6.8 Regime di dispensazione al pubblico

Vendita su presentazione di ricetta medica ripetibile.