

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TIMOLABAK 2,5 mg/ml collirio, soluzione

TIMOLABAK 5 mg/ml collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TIMOLABAK 2,5 mg/ml collirio, soluzione

100 ml di soluzione contengono timololo maleato 0,343 g (pari a timololo 0,250 g)

TIMOLABAK 5 mg/ml collirio, soluzione

100 ml di soluzione contengono timololo maleato 0,686 g (pari a timololo 0,500 g)

Eccipienti con effetto noto: Sodio fosfato bibasico dodecaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Di solito si inizia la terapia somministrando una goccia di TIMOLABAK 2,5 mg/ml in ogni occhio affetto 2 volte al giorno. Se la risposta clinica non è adeguata, la posologia può essere variata somministrando una goccia di TIMOLABAK 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 con altri farmaci antiglaucoma*

Qualora fosse necessario un più marcato controllo della pressione oculare, si possono somministrare miotici, adrenalina e, per via sistemica, inibitori dell'anidraasi carbonica.

Quando TIMOLABAK va aggiunto ad altra terapia antiglaucoma, somministrare una goccia di TIMOLABAK 2,5 mg/ml in ogni occhio due volte al giorno. Se è richiesta una terapia maggiore, sostituire con una goccia di soluzione TIMOLABAK 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 intero dosaggio giornaliero e iniziare il giorno successivo il trattamento con TIMOLABAK 2,5 mg/ml: una goccia di TIMOLABAK 2,5 mg/ml in ogni occhio affetto due volte al giorno. Se la risposta clinica è inadeguata, si può aumentare la dose ad una goccia di TIMOLABAK 5 mg/ml due volte al giorno.

Quando un paziente viene trasferito da una terapia con un singolo agente antiglaucoma che non sia un beta-bloccante per uso topico oftalmico, il primo giorno si continua il trattamento con il farmaco già in uso, aggiungendo una goccia di TIMOLABAK 2,5 mg/ml in ogni occhio affetto due volte al giorno. Il giorno seguente si sospende completamente il farmaco usato in precedenza e si continua con TIMOLABAK 2,5 mg/ml. Se è richiesto un dosaggio più alto di TIMOLABAK 2,5 mg/ml, sostituire con una goccia di TIMOLABAK 5 mg/ml in ogni occhio due volte al giorno.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di TIMOLABAK non è raccomandato negli infanti prematuri e nei neonati.

A causa di dati limitati l'uso di timololo potrebbe essere raccomandato solo nel glaucoma congenito primario e nel glaucoma giovanile primario per un periodo transitorio durante il quale si decide per un approccio chirurgico e nel caso di un intervento chirurgico fallito mentre si valutano ulteriori opzioni.

I medici devono fortemente valutare i rischi ed i benefici quando si considera la terapia medica con timololo in pazienti pediatrici. Una dettagliata anamnesi pediatrica ed una valutazione per determinare la presenza di anomalie sistemiche deve precedere l'uso di timololo.

I dati al momento disponibili sono limitati (vedere paragrafo 5.1), per cui non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Tuttavia, se i benefici superano i rischi, si consiglia di utilizzare la più bassa concentrazione disponibile di principio attivo una volta al giorno. Se la P.I.O. non risulta adeguatamente controllata deve essere considerata un'attenta somministrazione sino ad un massimo di due gocce al giorno per occhio interessato. Se applicato due volte al giorno, deve essere preferito un intervallo di 12 ore.

Inoltre i pazienti, in particolare i neonati, devono essere attentamente osservati dopo la prima dose per una o due ore nello studio medico e strettamente monitorati per gli effetti collaterali sistemici e oculari finché non viene eseguito l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda l'uso pediatrico, la concentrazione di 0,1% di principio attivo potrebbe essere già sufficiente.

#### Modo di somministrazione

Per limitare i potenziali effetti avversi deve essere instillata solo una goccia per ogni somministrazione (guardando verso l'alto e tirando leggermente la palpebra inferiore verso il basso), il tempo di comparsa della goccia è più lungo che con un flacone di collirio tradizionale. Richiudere il flacone dopo l'instillazione.

L'assorbimento sistemico di  $\beta$ -bloccanti somministrati per via topica può essere ridotto attraverso l'occlusione naso lacrimale e tenendo gli occhi chiusi più a lungo possibile (p.e. 3 - 5 minuti) dopo l'instillazione delle gocce.

Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.2.

### **4.3 Controindicazioni**

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

- Malattia allergica reattiva delle vie aeree tra cui asma, o una storia di asma bronchiale, grave bronco pneumopatia cronica ostruttiva.
- Bradicardia sinusale blocco seno-atriale da sindrome del seno malato, blocco atrioventricolare, di II° e III° grado non controllato con pacemaker.
- Evidente scompenso cardiaco, shock cardiogeno.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per altri agenti oftalmici per uso topico il timololo maleato è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico, timololo maleato, si possono verificare gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e le altre osservate con i beta-bloccanti sistemici.

L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella dovuta alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

#### **Patologie cardiache**

In pazienti con malattie cardiovascolari (ad es. malattie coronariche, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente esaminata e deve essere considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per i segni di peggioramento di queste patologie o delle reazioni avverse.

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

#### **Patologie vascolari**

I pazienti con gravi disturbi/malattie circolatorie periferiche (cioè le forme gravi della malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

### **Patologie respiratorie**

Reazioni respiratorie, tra cui morte per broncospasmo in pazienti con asma, sono stati riportati in seguito a somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

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

### **Ipoglicemia/diabete**

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete labile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

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

### **Patologie dell'occhio**

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

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

L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti noti del beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo maleato è somministrato ai pazienti che già ricevono un agente beta-bloccante per via sistemica. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici bloccanti beta-adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### **Reazioni anafilattiche**

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con storia di atopia o di gravi reazioni anafilattiche a diversi allergeni possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina usata per trattare le reazioni anafilattiche.

### **Distacco della coroide**

Il distacco della coroide è stato riportato a seguito della somministrazione di farmaci che riducono la produzione dell'umor acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide) dopo procedura di filtrazione.

### **Psoriasi**

È stato dimostrato che i beta-bloccanti aggravano la psoriasi, quindi l'utilizzo di questi farmaci in tale condizione va accuratamente valutato.

### **Anestesia chirurgica**

Le preparazioni oftalmiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti beta-agonisti sistemici, ad esempio dell'adrenalina.

L'anestesista deve essere avvertito se il paziente è in trattamento con timololo maleato.

TIMOLABAK è una formulazione **senza il conservante benzalconio cloruro**, disponibile in confezione multidose di soluzione sterile al 2,5 mg/ml e al 5 mg/ml. TIMOLABAK 2,5 mg/ml e 5 mg/ml sono soprattutto utili per i pazienti che possono essere sensibili al conservante benzalconio cloruro o qualora sia opportuno l'impiego di un farmaco per uso topico privo di conservante.

La confezione multidose del collirio TIMOLABAK senza conservante è stata realizzata fornendo il flacone di una membrana filtrante la quale protegge il collirio dalla contaminazione microbica (vedere par 4.2 modo di somministrazione).

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

#### Popolazione pediatrica

Le soluzioni di timololo devono generalmente essere usate con cautela nei giovani pazienti con glaucoma (vedere anche il paragrafo 5.2).

È importante comunicare ai genitori i potenziali effetti indesiderati così che essi possano immediatamente interrompere la terapia farmacologica. Segni da tenere in considerazione sono ad esempio tosse e affanno.

A causa della possibilità di apnea e respirazione di Cheyne-Stokes, il farmaco deve essere usato con estrema attenzione negli infanti prematuri, nei neonati e nei bambini più piccoli. Un monitor portatile per l'apnea può anche essere utile per i neonati in terapia con timololo.

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

Nessuno studio specifico di interazione farmacologica è stato eseguito con il timololo maleato.

Sebbene la quantità di beta-bloccanti che passa nella circolazione sistemica dopo instillazione oculare sia bassa, il rischio di interazioni tra farmaci rimane presente.

È perciò opportuno tenere in considerazione le interazioni osservate con i beta-bloccanti assunti per via sistemica.

Esiste la possibilità di effetti additivi che si manifestano con ipotensione e/o bradicardia marcata quando una soluzione oftalmica di beta-bloccanti viene somministrata in associazione con calcio antagonisti, agenti beta-bloccanti, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

Un beta-blocco sistemico potenziato (ad esempio riduzione della frequenza cardiaca, depressione) è stato riportato durante il trattamento combinato con inibitori del CYP2D6 (ad esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo.

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

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

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati per l'utilizzo di timololo maleato in donne in gravidanza. Il timololo maleato non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione ma mostrano un rischio di rallentamento della crescita intrauterina, quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. Inoltre, i segni e sintomi del beta blocco (es. bradicardia, ipotensione, problemi respiratori e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se TIMOLABAK viene somministrato fino al parto, il neonato deve essere attentamente monitorato durante i primi giorni di vita.

### Allattamento

I beta-bloccanti sono escreti nel latte materno. Comunque, alle dosi terapeutiche di timololo maleato nei colliri, la quantità presente nel latte materno non è sufficiente per produrre sintomi clinici di beta-blocco nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

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

Non sono stati condotti studi sull'effetto di questo medicinale sulla guida. Durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari si deve tener presente che potrebbero manifestarsi occasionalmente disturbi della vista inclusi cambiamenti di rifrazione, diplopia, ptosi, frequenti episodi di lieve e temporanea visione offuscata e, a volte, episodi di capogiri o affaticamento.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Non definibile la frequenza degli effetti indesiderati sulla base dei dati disponibili.

Come per altri farmaci oftalmici per uso topico, il timololo maleato viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è inferiore a quella relativa alla somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate comprendono le reazioni viste all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici.

## **Disturbi del sistema immunitario:**

Lupus eritematoso sistemico, reazioni allergiche sistemiche che comprendono angioedema, orticaria, rash localizzato e generalizzato, prurito, reazioni anafilattiche.

**Disturbi del metabolismo e della nutrizione:**

Ipoglicemia.

**Disturbi psichiatrici:**

Insonnia, depressione, incubi, perdita di memoria, allucinazioni.

**Patologie del sistema nervoso:**

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, peggioramento dei segni e dei sintomi della miastenia gravis, capogiri, parestesia e mal di testa.

**Patologie dell'occhio:**

Segni e sintomi di irritazione oculare (ad esempio bruciore, dolore puntorio, prurito, lacrimazione, arrossamento), blefarite, congiuntivite, cheratite, visione offuscata e distacco della coroide dopo chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego), diminuzione della sensibilità corneale, secchezza degli occhi, ptosi, erosione corneale, diplopia.

**Patologie cardiache:**

Bradocardia, dolore al petto, palpitazioni, edema, aritmie, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrio-ventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca.

**Patologie vascolari:**

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi, porpora non trombocitopenica.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

Broncospasmo (prevalentemente in pazienti con pre-esistente malattia broncospastica), dispnea, tosse.

**Patologie gastrointestinali:**

Disgeusia, nausea, dispepsia, diarrea, secchezza della bocca, dolori addominali, vomito.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Alopecia, eruzione psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, rash cutaneo.

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:**

Mialgia.

**Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:**

Disfunzioni sessuali, diminuzione della libido, impotenza.

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

Astenia / affaticamento.

### **Esami diagnostici:**

Anticorpi antinucleo positivi

Cambiamenti importanti clinicamente nei parametri standard di laboratorio sono stati raramente associati con la somministrazione orale del timololo maleato. Si sono verificati lievi aumenti dell'azotemia, del potassio sierico, dell'acido urico, dei trigliceridi e minime diminuzioni dell'emoglobina, dell'ematocrito e del colesterolo HDL; tali variazioni non sono state ingravescenti o associate a manifestazioni cliniche. Sono stati osservati rari casi di anticorpi antinucleo, solo eccezionalmente accompagnati da sintomi clinici come il lupus eritematoso che regrediscono alla sospensione del trattamento.

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazioni corneali in associazione con l'uso di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con significativi danni corneali.

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### **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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati riguardanti un iperdosaggio nell'uomo.

### Sintomi

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

### Trattamento

Vengono riportate le misure terapeutiche da intraprendere nei casi seguenti:

#### Ingestione:

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

#### Bradycardia sintomatica:

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

#### Ipotensione:



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

**Broncospasmo:**

Somministrare isoproterenolo cloridrato e, se necessario aminofillina come terapia.

**Scompenso cardiaco acuto:**

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

**Blocco cardiaco (I o II grado):**

Impiegare isoproterenolo cloridrato o pacemaker cardiaco transvenoso.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccante per uso oftalmico, codice ATC: S01ED01

TIMOLABAK, collirio senza conservanti, è presentato in un flacone multidose fornito di un dispositivo che porta una membrana filtrante (0,2 µm), la quale protegge il collirio dalla contaminazione microbica durante il periodo di stoccaggio e di utilizzazione.

#### Meccanismo d'azione

Il timololo è un farmaco di blocco dei recettori beta-adrenergici, non selettivo, privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, come pure di effetto deprimente diretto a livello miocardico e di effetto anestetico locale (stabilizzatore di membrana). La sua azione antiipertensiva a livello oculare implica, probabilmente, una ridotta formazione dell'acqueo, anche se è osservato un leggero aumento nella facilitazione del deflusso.

#### Effetti farmacodinamici

L'inizio dell'effetto si osserva, in genere, circa 20 minuti dopo l'instillazione e la riduzione massima della pressione endoculare si verifica entro 1-2 ore. Un abbassamento significativo della pressione endoculare può persistere per un periodo di 24 ore con TIMOLABAK. Questa lunga durata di azione permette il controllo della pressione oculare durante le ore notturne.

Osservazioni ripetute in un arco di tempo di 3 anni indicano che l'azione di TIMOLABAK nel ridurre la pressione endoculare è ben mantenuta.

#### Efficacia e sicurezza clinica

TIMOLABAK riduce la pressione endoculare elevata e normale sia in presenza che in assenza di glaucoma. La pressione endoculare 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. A differenza dei miotici TIMOLABAK riduce la pressione endoculare con poco o nessun effetto sulla accomodazione o sul diametro pupillare. In questo modo modificazioni dell'acuità visiva dovute ad una aumentata accomodazione non sono comuni e non manifestano visione offuscata od 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.

#### Popolazione pediatrica

I dati disponibili sull'uso di timololo (2,5 mg/ml, 5 mg/ml due volte al giorno una goccia) nella popolazione pediatrica per un periodo di trattamento fino a 12 settimane sono molto limitati. Un piccolo studio clinico pubblicato, in doppio cieco, randomizzato, condotto su 105 bambini (n= 71 con il timololo) di età dai 12 giorni ai 5 anni, mostra con una certa evidenza che il timololo è efficace nel trattamento per breve periodo per l'indicazione del glaucoma congenito primario e del glaucoma primario giovanile.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

Nel coniglio il timololo somministrato come collirio determina assorbimento molto rapido nella camera anteriore dell'occhio. Dopo unica dose di 50 microlitri di timololo 5 mg/ml la conc. massima viene osservata dopo 30'. La concentrazione media nell'umor acqueo è di 2,47 µg/ml e la media plasmatica di 0,19 µg/ml.

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

### Distribuzione

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

Il timololo si lega in modo reversibile alla melanina oculare.

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

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

### Popolazione pediatrica

Come già confermato dai dati sugli adulti, l'80% di ogni collirio passa attraverso il sistema naso lacrimale, da dove può essere rapidamente assorbito nella circolazione sistemica attraverso la mucosa nasale, la congiuntiva, il dotto naso-lacrimale, l'orofaringe e il tubo digerente o la pelle con le lacrime fuoriuscite.

Poiché il volume sanguigno nei bambini è inferiore rispetto a quello degli adulti si deve tenere conto di una concentrazione maggiore in circolo. Inoltre, i neonati hanno un sistema di enzimi metabolici immaturo e ciò può comportare un incremento dell'emivita di eliminazione e un potenziamento degli effetti avversi. Dati limitati mostrano che i livelli di timololo plasmatico nei bambini dopo somministrazione di timololo 2,5 mg/ml superano di gran lunga quelli relativi agli adulti dopo

somministrazione di timololo 5 mg/ml; soprattutto nei neonati e si presume che aumenti il rischio di effetti collaterali quali broncospasmo e bradicardia.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### **Tossicologia animale**

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

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

In uno studio della durata di 2 anni sulla somministrazione orale di timololo maleato in ratti, si è verificato un aumento statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) dell'incidenza di feocromocitoma nei ratti maschi trattati con 300 mg/Kg/die (dosi 300 volte superiori alla dose orale massima raccomandata nell'uomo). La dose orale massima raccomandata di timololo è 60 mg; una goccia di TIMOLABAK 5 mg/ml, contenente circa 0,2 mg, rappresenta 1/300 di questa dose. Tali differenze non sono state osservate in ratti trattati con dosi pari a 25-100 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo.

Si è verificato un aumento statisticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ) dell'incidenza complessiva di neoplasie polmonari benigne e maligne, polipi uterini benigni e adenocarcinoma mammario in topi femmine a dosaggi 500 mg/Kg/die (500 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo), ma non a dosi di 5 o 50 mg/Kg/die.

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

#### **Tossicità su Sviluppo e Riproduzione**

Studi sulla fertilità e sulla riproduzione in ratti non hanno mostrato effetti indesiderati sulla fertilità nel maschio e nella femmina a dosi fino a 150 volte la dose orale massima raccomandata nell'uomo. Studi di teratogenicità con timololo in topi e conigli a dosi fino a 50 mg/Kg/die (50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non hanno mostrato segni di malformazioni fetali. Sebbene a questi dosaggi si fosse osservato un ritardo dell'ossificazione fetale, non si sono osservati effetti indesiderati sullo sviluppo postnatale della prole. Nel topo dosi di 1000 mg/Kg/die (1000 volte la dose orale massima consigliata nell'uomo) sono risultate tossiche per la madre e hanno causato un aumento del numero di aborti fetali. Un aumento degli aborti fetali è stato anche osservato nei conigli trattati con dosi 100 volte superiori la dose orale massima raccomandata nell'uomo, in questo caso senza apparente tossicità per la madre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato bibasico dodecaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Non note.

## **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 8 settimane.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

La soluzione è contenuta in un flacone multidose in polietilene, brevettato. Il nuovo tipo di flacone multidose ha un contagocce dotato di un filtro a membrana di 0,2 µm (in polieteresolfone) che protegge la soluzione contro la contaminazione microbica giustificando l'assenza del conservante nella sua composizione.

TIMOLABAK 2,5 mg/ml collirio, soluzione flacone da 5 ml

TIMOLABAK 5 mg/ml collirio, soluzione flacone da 5 ml

## **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**

THEA FARMA S.p.A.  
Via Tiziano, 32 - 20145 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TIMOLABAK 2,5 mg/ml COLLIRIO, SOLUZIONE, flacone 5 ml 033951017  
TIMOLABAK 5 mg/ml COLLIRIO, SOLUZIONE, flacone 5 ml 033951029

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

Data della prima autorizzazione: 19 marzo 2001

Data del rinnovo più recente: 21 maggio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco