

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Timololo Alcon 0,5 % collirio soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml contiene 6,8 mg di timololo maleato corrispondenti a 5,0 mg di timololo.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio soluzione.
Soluzione trasparente

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in condizioni quali:
Ipertensione oculare;
Glaucoma cronico ad angolo aperto (inclusi i pazienti afachici).

4.2. Posologia e Modo di Somministrazione

La terapia raccomandata è costituita da una goccia di Timololo Alcon 0,5% collirio soluzione nell'occhio affetto (o negli occhi affetti) due volte al giorno se la risposta clinica alla soluzione 0,25% non risulti adeguata.

Uso pediatrico: Non sono stati effettuati studi per l'uso in pediatria. L'uso del Timololo non è raccomandato nei bambini prematuro nei neonati.

L'occlusione del dotto nasolacrimale o la chiusura della palpebra per 2 minuti, riduce l'assorbimento sistemico. Questo può portare ad una riduzione degli effetti sistemici e ad un aumento dell'attività locale del farmaco.

La pressione intraoculare deve essere rimisurata approssimativamente quattro settimane dopo l'inizio della terapia, perché la risposta a Timololo può richiedere qualche settimana per stabilizzarsi. Se la pressione intraoculare si mantiene a livelli soddisfacenti, molti pazienti possono passare alla mono-somministrazione giornaliera.

Se è necessario si può instaurare un trattamento concomitante con miotici, adrenalina, analoghi delle prostaglandine, e/o inibitori dell'anidraasi carbonica. Per evitare che le sostanze attive vengano allontanate in seguito all'instillazione di altri medicinali oftalmici, si deve osservare un intervallo di minimo 5 minuti tra un'applicazione e l'altra.

Trasferimento da terapia con altri agenti beta-bloccanti per uso topico: si sospende il loro uso dopo un giorno completo di terapia e si inizia il giorno successivo il trattamento con Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione instillando una goccia in ogni occhio affetto due volte al giorno. Se la risposta non risultasse adeguata, la dose può essere aumentata ad una goccia di Timololo Alcon 0,5% collirio soluzione in ogni occhio affetto due volte al giorno.

Trasferimento da una terapia con un singolo agente antiglaucoma che non sia un beta-bloccante per uso topico: si continua la terapia con tale agente e si aggiunge una goccia di Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione in ogni occhio affetto due volte al giorno. Il giorno seguente si interrompe completamente il farmaco precedentemente utilizzato e si continua con il trattamento con Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione. Se fosse indicato un dosaggio maggiore, sostituire con una goccia di Timololo Alcon 0,5% collirio soluzione in ogni occhio affetto due volte al giorno.

4.3. Controindicazioni

Timololo è controindicato nei pazienti con:

- Shock cardiogeno;
- Insufficienza cardiaca conclamata;
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker.
- Patologia reattiva delle vie aeree inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave;
- Grave rinite allergica e iper-reattività bronchiale
- Patologie corneali
- Ipersensibilità al principio attivo (timololo maleato) o ad altri agenti beta-bloccanti o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4. Avvertenze speciali precauzioni d'impiego

Similmente agli altri farmaci oftalmici applicati topicamente, il timololo maleato è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico, il timololo maleato, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre osservate con agenti beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza di reazioni avverse (ADRs) sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è più bassa di quella osservata con la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

In pazienti con patologie cardiovascolari (ad esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal ed insufficienza cardiaca) e ipotensione la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con patologie cardiovascolari devono essere monitorati per i segni di peggioramento di queste patologie e di reazioni avverse. Il timololo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con feocromocitoma non trattato e acidosi metabolica.

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

Qualora l'amiodarone fosse somministrato in concomitanza con un beta-bloccante adrenergico, si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni cardiache e l'osservazione del paziente per bradicardia o arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione).

L'uso concomitante di amisulpride e timololo può causare un aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsioni di punta. Pertanto si raccomanda cautela in pazienti con preesistente bradicardia (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione).

Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi/patologie circolatorie periferiche (ad esempio gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Come con i beta-bloccanti sistemici, se risulta necessario interrompere la somministrazione di timololo oftalmico in pazienti con patologie coronariche o cardiache, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Ipoglicemia/diabete

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

I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni di ipertiroidismo. Un'improvvisa interruzione della terapia con beta-bloccanti può causare un aggravamento dei sintomi. Nei pazienti in dialisi con grave insufficienza, il trattamento con timololo è stato associato a fenomeni di ipotensione pronunciata.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini nati prematuri e nei neonati non è stata verificata.

La concomitante somministrazione di anti-MAO deve essere evitata.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso dovuto a broncospasmo in pazienti asmatici in seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici

Il Timololo Alcon deve essere usato con cautela in pazienti con leggera/moderata broncopneumopatia cronica ostruttiva (CODP) e solamente se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Malattie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono provocare secchezza oculare. I pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti

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

Reazioni anafilattiche

Assumendo beta-bloccanti, i pazienti con storia di atopia o di gravi reazioni anafilattiche verso una varietà di allergeni, possono presentare una reattività maggiore alle ripetute stimolazioni con tali allergeni e non rispondere alla normale dose di adrenalina usata per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide

È stato riportato distacco della coroide con la somministrazione di una terapia che riduce la produzione di umor acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica

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

Questa formulazione di Timololo Alcon 0,5% collirio soluzione contiene benzalconio cloruro come conservante che può causare irritazioni oculari e scolorimento delle lenti a contatto morbide. Il Timololo non deve essere usato portando lenti a contatto di questo tipo. Le lenti devono essere rimosse prima dell'instillazione delle gocce e riapplicate non prima di 15 minuti dopo il trattamento.

Come per qualsiasi trattamento antiglaucoma, è raccomandato un controllo regolare della pressione intraoculare e della cornea.

4.5. Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Per il timololo maleato non sono stati condotti specifici studi di interazione.

Sono stati riportati occasionalmente casi di midriasi con l'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

Il trattamento concomitante con miotici, adrenalina, analoghi delle prostaglandine e/o inibitori dell'anidasi carbonica può causare un effetto ipotensivo addizionale sulla pressione intraoculare.

Vi è la possibilità di effetti additivi risultanti in ipotensione e/o marcata bradicardia quando la soluzione oftalmica beta-bloccante è somministrata in concomitanza con calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitali, parasimpaticomimetici, guanetidina.

L'effetto sulla pressione intraoculare o i noti effetti di un beta-blocco sistemico, possono essere accentuati quando il timololo viene somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante orale. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente.

Dato che il timololo può essere assorbito sistemicamente, possono verificarsi le seguenti interazioni osservate con l'uso di beta-bloccanti orali:

Calcio-antagonisti (verapamil e in misura minore il diltiazem), farmaci che liberano le catecolammine, beta-bloccanti: ipotensione e/o marcata bradicardia.

La natura di qualsiasi evento avverso cardiovascolare varia in relazione al tipo di calcio-antagonista usato. I derivati della diidropiridina, come la nifedipina, possono causare ipotensione, mentre verapamil o diltiazem, quando usati con un beta-bloccante, tendono a causare disturbi della conduzione atrio-ventricolare nello scompenso del ventricolo sinistro.

Glicosidi digitali: parasimpaticomimetici: possono, se associati ai beta-bloccanti, aumentare il tempo della conduzione atrio-ventricolare.

Clonidina: i beta-bloccanti aumentano il rischio di "ipertensione rebound".

Somministrazione concomitante di timololo e farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, chinidina, propafenone) e amiodarone: possono avere effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale ed indurre un effetto inotropico negativo.

Amisulpride: aumentato rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsioni di punta.

Meflochina: si può verificare un prolungamento dell'intervallo QT

Insulina e farmaci antidiabetici orali: possono intensificare l'effetto ipoglicemizzante ed il blocco beta-adrenergico può impedire il manifestarsi dei segni dell'ipoglicemia (tachicardia).

Farmaci anestetici: attenuano la tachicardia riflessa ed aumentano il rischio di ipotensione. L'anestesista deve essere informato se il paziente assume timololo.

È stato riportato un potenziamento del beta-blocco a livello sistemico (ad esempio ridotta frequenza cardiaca, depressione) durante la terapia di associazione con gli inibitori del CYP2D6 (ad esempio quinidina, fluoxetina, paroxetina) e il timololo.

Non è raccomandato l'uso concomitante di timololo con: lidocaina i.v., mezzi di contrasto iodati.

Cimetidina, idralazina e alcol: possono indurre aumento dei livelli plasmatici di timololo.

4.6. Gravidanza ed allattamento:

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati per l'uso del timololo maleato in donne in gravidanza. Il timololo maleato non deve essere usato in gravidanza, eccetto quando chiaramente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rilevato effetti malformativi ma hanno mostrato un rischio di un ritardo nell'accrescimento intrauterino quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. Inoltre i segni e i sintomi del beta-blocco (ad esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Timololo Alcon è 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. Tuttavia è improbabile che a dosi terapeutiche di timololo maleato in collirio si associno nel latte materno quantità di farmaco sufficienti a produrre sintomi clinici da beta-blocco nell'infante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

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

Non esistono studi sugli effetti del timololo sulla capacità di guidare.

La possibile comparsa di effetti collaterali come: offuscamento della visione, vertigini o affaticamento può compromettere l'abilità di alcuni pazienti a guidare veicoli e/o ad usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Come gli altri medicinali oftalmici applicati topicamente, il timololo maleato è assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con gli agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è più bassa di quella osservata con la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono le reazioni osservate all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con Timololo Alcon.

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici:

Insomnia, depressione, incubi, perdita di memoria

Patologie del sistema nervoso:

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia grave, capogiri, parestesia, mal di testa.

Patologie dell'occhio:

Segni e sintomi di irritazione oculare (bruciore, dolore acuto, prurito, lacrimazione, arrossamento), tra cui congiuntiviti, blefariti, cheratiti, visione offuscata e distacco coroideale a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego), diminuita sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale. Disturbi visivi, tra cui alterazioni della rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), diplopia e ptosi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito

Patologie cardiache:

Bradycardia, dolore al petto, edema, blocco atrioventricolare, scompenso cardiaco congestizio, aritmia, palpitazioni, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, e claudicazio.

Patologie vascolari:

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Broncospasmo (predominante in pazienti con disturbi broncospastici preesistenti), insufficienza respiratoria, dispnea e tosse.

Patologie gastrointestinali:

Disgeusia, nausea, diarrea, dispepsia, bocca secca, dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Reazioni di ipersensibilità, alopecia, rash simile a psoriasi o esacerbazione di psoriasi, rash cutaneo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Mialgia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Disfunzione sessuale, diminuzione della libido, malattia di Peyronie.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Affaticamento, astenia.

Rapporto di causa-effetto sconosciuto: sono stati riportati i seguenti effetti avversi, ma non è stata stabilita alcuna relazione causale con il timololo; tali effetti risultano essere: edema maculare cistoide afachico, congestione nasale, anoressia, effetti sul SNC (tra cui confusione, allucinazioni, ansia, disorientamento, nervosismo, sonnolenza, ed altri disturbi psichiatrici), ipertensione e fibrosi retroperitoneale. Le reazioni avverse osservate con timololo maleato orale, possono comparire con l'uso topico di timololo.

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili dati specifici.

Sintomi

I sintomi ed i segni che più comunemente ci si aspetta dopo un sovradosaggio di un agente bloccante il recettore beta-adrenergico sono la bradicardia sintomatica, l'ipotensione, il broncospasmo e lo scompenso cardiaco acuto, vomito, disturbi della personalità e attacchi epilettici generalizzati.

Trattamento

In caso di sovradosaggio si devono prendere in considerazione le seguenti misure.

1. Controllo dei segni vitali, e se utile aggiustamento dei parametri vitali.
2. Somministrazione di carbone attivo, se il farmaco è stato ingerito. Studi hanno dimostrato che il timololo non può essere eliminato mediante emodialisi.
3. Bradicardia sintomatica: atropina solfato, da 0,5 a 2 mg endovena, deve essere impiegata per indurre blocco vagale. Se la bradicardia persiste deve essere somministrata con cautela isoprenalina cloridrato per via endovenosa. Nei casi refrattari deve essere preso in considerazione l'uso di un pacemaker cardiaco.
4. Ipotensione: deve essere impiegato un agente pressorio simpaticomimetico come la dopamina, la dobutamina o la noradrenalina. Nei casi refrattari, si è dimostrato utile l'impiego di glucagone.
5. Broncospasmo: deve essere impiegata l'isoprenalina cloridrato. Deve essere preso in considerazione l'impiego addizionale di aminofillina.
6. Scompenso cardiaco acuto: deve essere instaurata immediatamente la terapia convenzionale con digitale, diuretici ed ossigeno. Nei casi refrattari è consigliabile l'impiego di aminofillina per via endovenosa. Questa può essere seguita, se necessario, dal glucagone, che si è dimostrato utile.
7. Blocco cardiaco (di II o III grado): devono essere impiegati l'isoprenalina cloridrato o un pacemaker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiglaucoma e miotiche; agenti beta-bloccanti.
Codice ATC: S01ED01

Il timololo è un beta-bloccante adrenergico non selettivo privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca e di effetto miocardio-depressivo diretto o di effetto anestetico

locale (stabilizzante di membrana). Quando viene applicato topicamente nell'occhio, riduce sia la pressione intraoculare elevata sia quella normale. Anche se il meccanismo d'azione preciso risulta ancora sconosciuto, si pensa che il timololo riduca primariamente la produzione di umore acqueo. Può essere inoltre presente un effetto minore sulle vie di efflusso di detto liquido.

Differentemente dai miotici, il timololo riduce la pressione intraoculare con scarso o nullo effetto sul diametro della pupilla o sull'acuità visiva dovuta all'aumentata accomodazione. Quindi non compaiono la visione confusa ed incerta e la cecità notturna prodotte dai miotici. Inoltre, nei pazienti con cataratta viene evitata l'impossibilità di vedere le opacità intorno al cristallino quando la pupilla è ristretta.

La riduzione della pressione intraoculare, dopo somministrazione oculare di una singola dose di Timololo, può essere di solito rilevata entro 30 minuti. L'effetto massimo si stabilisce normalmente dopo una o due ore e può essere mantenuto un significativo abbassamento della pressione intraoculare per le 24 ore successive ad una singola dose.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'applicazione locale, il timololo passa nell'umore acqueo attraverso la cornea. Viene assorbito anche per via sistemica attraverso le vene congiuntivali e la mucosa nasale dopo il passaggio nei dotti lacrimali.

In uno studio sulla concentrazione del farmaco nel plasma effettuato su sei soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo la somministrazione topica due volte al giorno di timololo maleato soluzione oftalmica allo 0,5%. Il picco medio della concentrazione plasmatica conseguente al dosaggio mattutino era pari a 0,46 ng/ml e quello conseguente al dosaggio serale era pari a 0,35 ng/ml

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Fosfato disodico dodecaidrato
Diidrogeno fosfato di sodio diidrato
Acqua per iniezioni

6.2. Incompatibilità

Vedere paragrafo 4.4 per informazioni sull'uso di questo prodotto con lenti a contatto morbide.

6.3. Periodo di validità

2 anni se il flacone non viene aperto.
4 settimane dopo la prima apertura del flacone

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nella confezione originale

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore è un flacone di LDPE trasparente provvisto di un beccuccio contagocce in LDPE, ed un tappo bianco di HDPE provvisto di anello di sicurezza. Ogni flacone contiene 5 ml di prodotto.

6.6. Precauzione particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'erogatore si mantiene sterile fino alla rottura della chiusura originale. Per evitare contaminazioni non toccare con il "beccuccio" nessuna superficie. Gettar via eventuali residui del medicinale dopo 4 settimane dall'apertura della confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alcon Italia SpA
Viale G. Richard, 1/B
20143 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

AIC n° 034429023 – 0,5% 1 flacone 5 ml, soluzione oftalmica

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 ottobre 1999 tramite procedura di mutuo riconoscimento

Data del rinnovo dell'autorizzazione: 28 ottobre 2008

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Timololo Alcon 0,25 % collirio soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml contiene 3,4 mg di timololo maleato corrispondenti a 2,5 mg di timololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio soluzione.

Soluzione trasparente

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in condizioni quali:

Ipertensione oculare;

Glaucoma cronico ad angolo aperto (inclusi i pazienti afachici).

4.2. Posologia e Modo di Somministrazione

La terapia raccomandata è costituita da una goccia di Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione nell'occhio affetto (o negli occhi affetti) due volte al giorno.

Uso pediatrico: Non sono stati effettuati studi per l'uso in pediatria. L'uso di Timololo non è raccomandato nei bambini prematuri o nei neonati.

L'occlusione del dotto nasolacrimale o la chiusura della palpebra per 2 minuti, riduce l'assorbimento sistemico. Questo può portare ad una riduzione degli effetti sistemici e ad un aumento dell'attività locale del farmaco.

La pressione intraoculare deve essere rimisurata approssimativamente quattro settimane dopo l'inizio della terapia, perché la risposta a Timololo può richiedere qualche settimana per stabilizzarsi. Se la pressione intraoculare si mantiene a livelli soddisfacenti, molti pazienti possono passare alla mono-somministrazione giornaliera.

Se è necessario si può instaurare un trattamento concomitante con miotici, adrenalina, analoghi delle prostaglandine, e/o inibitori dell'anidraasi carbonica. Per evitare che le sostanze attive vengano allontanate in seguito all'instillazione di altri medicinali oftalmici, si deve osservare un intervallo di minimo 5 minuti tra un'applicazione e l'altra.

Trasferimento da terapia con altri agenti beta-bloccanti per uso topico: si sospende il loro uso dopo un giorno e si inizia il giorno completo di terapia successivo il trattamento con Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione instillando una goccia in ogni occhio affetto due volte al giorno.

Trasferimento da una terapia con un singolo agente antiglaucoma che non sia un beta-bloccante per uso topico: si continua la terapia con tale agente e si aggiunge una goccia di Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione in ogni occhio affetto due volte al giorno. Il giorno seguente si interrompe completamente il farmaco precedentemente utilizzato e si continua con il trattamento con Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione.

4.3. Controindicazioni

Timololo è controindicato nei pazienti con:

- Shock cardiogeno;
- Insufficienza cardiaca conclamata;
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker;
- Patologia reattiva delle vie aeree inclusa asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave;
- Grave rinite allergica e iper-reattività bronchiale;
- Patologia corneale
- Ipersensibilità al principio attivo (timololo maleato) o ad altri agenti beta-bloccanti o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Similmente agli altri farmaci oftalmici applicati topicamente, il timololo maleato è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico, il timololo maleato, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre osservate con agenti beta-bloccanti adrenergici sistemici. L'incidenza di reazioni avverse (ADR)sistemiche dopo somministrazione topica oftalmica è più bassa di quella osservata con la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

In pazienti con patologie cardiovascolari (ad esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal ed insufficienza cardiaca) e ipotensione la terapia con beta-bloccanti deve essere attentamente valutata e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con patologie cardiovascolari devono essere monitorati per i segni di peggioramento di queste patologie e di reazioni avverse. Il timololo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con feocromocitoma non trattato e acidosi metabolica.

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

Qualora l'amiodarone fosse somministrato in concomitanza con un beta-bloccante adrenergico, si raccomanda un attento monitoraggio delle funzioni cardiache e l'osservazione del paziente per bradicardia o arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione).

L'uso concomitante di amisulpride e timololo può causare un aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsioni di punta. Pertanto si raccomanda cautela in pazienti con preesistente bradicardia (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione).

Patologie vascolari

I pazienti con gravi disturbi/patologie circolatorie periferiche (ad esempio gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Come con i beta-bloccanti sistemici, se risulta necessario interrompere la somministrazione di timololo oftalmico in pazienti con patologie coronariche o cardiache, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Ipoglicemia/diabete

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

I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni di ipertiroidismo. Un'improvvisa interruzione della terapia con beta-bloccanti può causare un aggravamento dei sintomi. Nei pazienti in dialisi con grave insufficienza, il trattamento con timololo è stato associato a fenomeni di ipotensione pronunciata.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini prematuri e nei neonati non è stata verificata.

La concomitante somministrazione di anti-MAO deve essere evitata.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso dovuto a broncospasmo in pazienti asmatici in seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

Timololo Alcon deve essere usato con cautela in pazienti con leggera/moderata broncopneumopatia cronica ostruttiva (CODP) e solamente se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Malattie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono provocare secchezza oculare. I pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Altri agenti beta-bloccanti

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

Reazioni anafilattiche

Assumendo beta-bloccanti, i pazienti con storia di atopia o di gravi reazioni anafilattiche verso una varietà di allergeni, possono presentare una reattività maggiore alle ripetute stimolazioni con tali allergeni e non rispondere alla normale dose di adrenalina usata per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide

È stato riportato distacco della coroide con la somministrazione di una terapia che riduce la produzione di umor acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure di filtrazione.

Anestesia chirurgica

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

Questa formulazione di Timololo Alcon 0,25% collirio soluzione contiene benzalconio cloruro come conservante che può causare irritazioni oculari e scolorimento delle lenti a contatto morbide. Timololo non deve essere usato portando lenti a contatto di questo tipo. Le lenti devono essere rimosse prima dell'instillazione delle gocce e riapplicate non prima di 15 minuti dopo il trattamento.

Come per qualsiasi trattamento antiglaucoma, è raccomandato un controllo regolare della pressione intraoculare e della cornea

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per il timololo maleato non sono stati condotti specifici studi di interazione con altri medicinali.

Sono stati riportati occasionalmente casi di midriasi con l'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

Il trattamento concomitante con miotici, adrenalina, analoghi delle prostaglandine e/o inibitori dell'anidasi carbonica può causare un effetto ipotensivo addizionale sulla pressione intraoculare.

Vi è la possibilità di effetti additivi risultanti in ipotensione e/o marcata bradicardia quando la soluzione oftalmica beta-bloccante è somministrata in concomitanza con calcio antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitali, parasimpaticomimetici, guanetidina.

L'effetto sulla pressione intraoculare o i noti effetti di un beta-blocco sistemico, possono essere accentuati quando il timololo viene somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante orale. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente.

Dato che il timololo può essere assorbito sistemicamente, possono verificarsi le seguenti interazioni osservate con l'uso di beta-bloccanti orali:

Calcio-antagonisti (verapamil e in misura minore il diltiazem), farmaci che liberano le catecolammine, beta-bloccanti: ipotensione e/o marcata bradicardia.

La natura di qualsiasi evento avverso cardiovascolare varia in relazione al tipo di calcio-antagonista usato. I derivati della diidropiridina, come la nifedipina, possono causare ipotensione, mentre verapamil o diltiazem, quando usati con un beta-bloccante, tendono a causare disturbi della conduzione atrio-ventricolare nello scompenso del ventricolo sinistro.

Glicosidi digitalici parasimpaticomimetici: possono, se associati ai beta-bloccanti, aumentare il tempo della conduzione atrio-ventricolare.

Clonidina: i beta-bloccanti aumentano il rischio di "ipertensione rebound".

Somministrazione concomitante di timololo e farmaci antiaritmici di classe I (ad es. disopiramide, chinidina, propafenone) e amiodarone: possono avere effetto potenziante sul tempo di conduzione atriale ed indurre un effetto inotropico negativo.

Amisulpride: aumentato rischio di aritmia ventricolare, in particolare torsioni di punta.

Meflochina: si può verificare un prolungamento dell'intervallo QT

Insulina e farmaci antidiabetici orali: possono intensificare l'effetto ipoglicemizzante ed il blocco beta-adrenergico può impedire il manifestarsi dei segni dell'ipoglicemia (tachicardia).

Farmaci anestetici: attenuano la tachicardia riflessa ed aumentano il rischio di ipotensione. L'anestesista deve essere informato se il paziente assume Timololo.

È stato riportato un potenziamento del beta-blocco a livello sistemico (ad esempio ridotta frequenza cardiaca, depressione) durante la terapia di associazione con gli inibitori del CYP2D6 (ad esempio chinidina, fluoxetina, paroxetina) e il timololo.

Non è raccomandato l'uso concomitante di timololo con: lidocaina i.v., mezzi di contrasto iodati.

Cimetidina, idralazina e alcol: possono indurre aumento dei livelli plasmatici di timololo.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati per l'uso del timololo maleato in donne in gravidanza. Il timololo maleato non deve essere usato in gravidanza, eccetto quando chiaramente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno rilevato effetti malformativi ma hanno mostrato un rischio di ritardo nell'accrescimento intrauterino quando i beta-bloccanti sono somministrati per via

orale. Inoltre i segni e i sintomi del beta-blocco (ad esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nel neonato quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se Timololo Alcon è 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. Tuttavia è improbabile che a dosi terapeutiche di timololo maleato in collirio si associno nel latte materno quantità di farmaco sufficienti a produrre sintomi clinici da beta-blocco nell'infante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

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

Non esistono studi sugli effetti del timololo sulla capacità di guidare.

La possibile comparsa di effetti collaterali come: offuscamento della visione, vertigini o affaticamento può compromettere l'abilità di alcuni pazienti a guidare veicoli o ad usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Come altri medicinali oftalmici applicati topicamente, il timololo maleato è assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con gli agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è più bassa di quella osservata con la somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono le reazioni osservate all'interno della classe dei beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con Timololo Alcon.

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia.

Disturbi psichiatrici

Insomnia, depressione, incubi, perdita di memoria

Patologie del sistema nervoso

Sincope, accidente cerebrovascolare, ischemia cerebrale, aumento dei segni e dei sintomi di miastenia grave, capogiri, parestesia, mal di testa.

Patologie dell'occhio

Segni e sintomi di irritazione oculare (bruciore, dolore acuto, prurito, lacrimazione, arrossamento) tra cui congiuntiviti, blefariti, cheratiti, visione offuscata e distacco coroideale a seguito di chirurgia filtrante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego), diminuita sensibilità corneale, secchezza oculare, erosione corneale. Disturbi visivi, tra cui alterazioni della rifrazione (dovute in alcuni casi alla sospensione della terapia miotica), diplopia e ptosi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Tinnito

Patologie cardiache

Bradycardia, dolore al petto, edema, blocco atrioventricolare, scompenso cardiaco congestizio, aritmia, palpitazioni, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca e claudicazio.

Patologie vascolari

Ipotensione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo (predominante in pazienti con disturbi broncospastici preesistenti), insufficienza respiratoria, dispnea e tosse.

Patologie gastrointestinali

Disgeusia, nausea, diarrea, dispepsia, bocca secca, dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità, alopecia, rash simile a psoriasi o esacerbazione di psoriasi, rash cutaneo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Disfunzione sessuale, diminuzione della libido, malattia di Peyronie.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Affaticamento, astenia.

Rapporto di causa-effetto sconosciuto: sono stati riportati i seguenti effetti avversi, ma non è stata stabilita alcuna relazione causale con timololo; tali effetti risultano essere: edema maculare cistoide afachico, congestione nasale, anoressia, effetti sul SNC (tra cui confusione, allucinazioni, ansia, disorientamento, nervosismo, sonnolenza, ed altri disturbi psichiatrici), ipertensione e fibrosi retroperitoneale. Le reazioni avverse osservate con timololo maleato orale, possono comparire con l'uso topico di timololo.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi ed i segni che più comunemente ci si aspetta dopo un sovradosaggio di un agente bloccante il recettore beta adrenergico sono la bradicardia sintomatica, l'ipotensione, il broncospasmo e lo scompenso cardiaco acuto, vomito, disturbi della personalità e attacchi epilettici generalizzati.

Trattamento

In caso di sovradosaggio si devono prendere in considerazione le seguenti misure:

1. Controllo dei segni vitali, e se utile aggiustare i parametri vitali.
2. Somministrazione di carbone attivo, se il farmaco è stato ingerito. Studi hanno dimostrato che il timololo non può essere eliminato mediante emodialisi.
3. Bradycardia sintomatica: atropina solfato, da 0,25 a 2 mg endovena, deve essere impiegata per indurre blocco vagale. Se la bradicardia persiste deve essere somministrata con cautela isoprenalina cloridrato per via endovenosa. Nei casi refrattari deve essere preso in considerazione l'uso di un pacemaker cardiaco.

4. Ipotensione: deve essere impiegato un agente pressorio simpaticomimetico come la dopamina, la dobutamina o la noradrenalina. Nei casi refrattari, si è dimostrato utile l'impiego di glucagone.
5. Broncospasmo: deve essere impiegata l'isoprenalina cloridrato. Deve essere preso in considerazione l'impiego addizionale di aminofillina.
6. Scompenso cardiaco acuto: deve essere instaurata immediatamente la terapia convenzionale con digitale, diuretici ed ossigeno. Nei casi refrattari è consigliabile l'impiego di aminofillina per via endovenosa. Questa può essere seguita, se necessario, dal glucagone, che si è dimostrato utile.
7. Blocco cardiaco (di II o III grado): devono essere impiegati l'isoprenalina cloridrato o un pacemaker.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni antiglaucoma e miotiche; agenti beta-bloccanti.
Codice ATC: S01ED01

Il timololo è un beta-bloccante adrenergico non selettivo privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca e di effetto miocardio-depressivo diretto o di effetto anestetico locale (stabilizzante di membrana). Quando viene applicato topicamente nell'occhio, riduce sia la pressione intraoculare elevata sia quella normale. Anche se il meccanismo d'azione preciso risulta ancora sconosciuto, si pensa che il timololo riduca primariamente la produzione di umore acqueo. Può essere inoltre presente un effetto minore sulle vie di efflusso di detto liquido.

Differentemente dai miotici, il timololo riduce la pressione intraoculare con scarso o nullo effetto sul diametro della pupilla o sull'acuità visiva dovuta all'aumentata accomodazione. Quindi non compaiono la visione confusa ed incerta e la cecità notturna prodotte dai miotici. Inoltre, nei pazienti con cataratta viene evitata l'impossibilità di vedere le opacità intorno al cristallino quando la pupilla è ristretta.

La riduzione della pressione intraoculare, dopo somministrazione oculare di una singola dose di timololo, può essere di solito rilevata entro 30 minuti. L'effetto massimo si stabilisce normalmente dopo una o due ore e può essere mantenuto un significativo abbassamento della pressione intraoculare per le 24 ore successive ad una singola dose.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'applicazione locale, il timololo passa nell'umore acqueo attraverso la cornea ma viene assorbito anche per via sistemica attraverso le vene congiuntivali e la mucosa nasale dopo il passaggio nei dotti lacrimali.

In uno studio sulla concentrazione del farmaco nel plasma effettuato su sei soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo la somministrazione topica due volte al giorno di timololo maleato soluzione oftalmica allo 0,5%. Il picco medio della concentrazione plasmatica conseguente al dosaggio mattutino era pari a 0,46 ng/ml e quello conseguente al dosaggio serale era pari a 0,35 ng/ml.

5.4. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Fosfato disodico dodecaidrato
Diidrogeno fosfato di sodio diidrato
Acqua per iniezioni

6.2. Incompatibilità

Vedere paragrafo 4.4 per informazioni sull'uso di questo prodotto con lenti a contatto morbide.

6.3. Periodo di validità

2 anni se il flacone non viene aperto.
4 settimane dopo la prima apertura del flacone

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flacone nella confezione originale

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore è un flacone di LDPE trasparente provvisto di un beccuccio contagocce in LDPE, ed un tappo bianco di HDPE provvisto di anello di sicurezza. Ogni flacone contiene 5 ml di prodotto.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'erogatore si mantiene sterile fino alla rottura della chiusura originale. Per evitare contaminazioni non toccare con il "beccuccio" nessuna superficie. Gettar via eventuali residui del medicinale dopo 4 settimane dall'apertura della confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alcon Italia SpA
Viale G. Richard, 1/B – 20143 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

AIC n. 034429011 – 0,25% collirio soluzione, 1 flacone 5 ml

10. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 ottobre 1999 tramite procedura di mutuo riconoscimento
Data del rinnovo dell'autorizzazione: 28 ottobre 2008

11. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco