

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BRIMOFTAL 2ml/mg collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 2 mg di brimonidina tartrato, equivalente a 1,3 mg di brimonidina.

Eccipienti: benzalconio cloruro 0,05 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, leggermente giallo-verdastra

4. INFORMAZIONE CLINICHE**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare.

- come monoterapia in pazienti per i quali è controindicata una terapia topica con beta- bloccanti
- come terapia aggiuntiva ad altri farmaci che abbassano la pressione intraoculare quando l'obiettivo PIO non è raggiunto con un singolo principio attivo (vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio raccomandato negli adulti (inclusi gli anziani)

Il dosaggio raccomandato è di una goccia di BRIMOFTAL nell'occhio(i) colpito(i) due volte al giorno a distanza di circa 12 ore.

Nei pazienti anziani non è necessario l'aggiustamento del dosaggio.

Come per altri colliri, al fine di ridurre un possibile assorbimento sistemico si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale al canthus mediale (occlusione puntale) per un minuto. Questo deve essere eseguito immediatamente dopo l'instillazione di ogni goccia.

In caso di somministrazione concomitante di altri prodotti oftalmici topici, i diversi farmaci devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti.

Uso in caso di compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi con *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei bambini e neonati

Non sono stati fatti studi negli adolescenti (12-17 anni).

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età ed è controindicato nei neonati (meno di 2 anni di età) (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 4.9). È noto che nei neonati possono verificarsi gravi reazioni avverse. La sicurezza e l'efficacia di *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* non sono state stabilite nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Neonati e bambini (vedi paragrafo 4.8).

Pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) e nei pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I bambini con età superiore ai 2 anni età, specialmente quelli nella fascia 2-7 anni e/o che pesano meno di 20 kg, devono essere trattati con cautela e accuratamente monitorati a causa dell'alta incidenza e gravità della sonnolenza (vedi paragrafo 4.8).

Si raccomanda prudenza nel trattamento dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari gravi o instabili e non controllate.

Durante gli studi clinici, alcuni pazienti (12,7%) hanno mostrato una reazione oculare di tipo allergico con *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* (vedere paragrafo 4.8 per i dettagli). Qualora si verificassero reazioni allergiche, interrompere il trattamento con *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione*.

Sono stati riscontrati episodi di ipersensibilità ritardata a livello oculare a seguito di trattamento con Brimonidina, alcuni di essi associati ad un aumento della pressione intraoculare.

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione deve inoltre essere utilizzato con cautela nei pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangioite obliterante.

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione non è stato studiato in pazienti con compromissioni epatiche o renali, pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti.

Il conservante presente in *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione*, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione ed attendere almeno 15 minuti prima di riapplicare le lenti negli occhi. È noto che le lenti a contatto morbide possono cambiare colore.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione è controindicato in pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino ossidasi (inibitori delle MAO) e in pazienti in cura con antidepressivi che interferiscono con la trasmissione noradrenergica (es: antidepressivi triciclici, e mianserina) (vedi par. 4.3).

Sebbene non siano stati condotti studi specifici relativi alle interazioni con *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione*, bisogna tuttavia tenere presente la possibilità di un effetto additivo o di potenziamento in associazione con i depressivi del SNC (alcool, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo la somministrazione di *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione*. Si raccomanda, tuttavia, cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

In seguito ad applicazione di *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione*, in alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni clinicamente non significative della pressione sanguigna. Si raccomanda pertanto cautela in caso di uso concomitante di farmaci, come gli antiipertensivi e/o glicosidi cardioattivi.

Si raccomanda inoltre cautela in caso di inizio (o variazione di dosaggio) di un trattamento concomitante con agenti sistemici (indipendentemente dalla forma farmaceutica) che possono interagire con gli agonisti alfa-adrenergici o interferire con la loro attività come gli agonisti o gli antagonisti dei recettori adrenergici (es. isoprenalina, prazosin).

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è stata stabilita la sicurezza del prodotto nelle donne in gravidanza. Negli studi condotti sugli animali, la brimonidina tartrato non ha mostrato effetti teratogeni. Nei conigli, la brimonidina tartrato, a livelli plasmatici più elevati di quelli raggiunti durante la terapia nell'uomo, ha causato aumento di perdita nel preimpianto e riduzione postnatale della crescita.

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è stato accertato se la brimonidina sia escreta nel latte umano. La sostanza viene escreta nel latte dei ratti in allattamento. *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* non deve essere utilizzato dalle donne che allattano.

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

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione ha una ridotta o moderata influenza sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione può causare appannamento e/o disturbi della qualità visiva, che può rendere difficile la guida o l'uso di macchinari.

BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione può causare, specie di notte o in condizioni di ridotta illuminazione, una visione offuscata e/o anormale che può influire sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari. I pazienti dovrebbero attendere fino alla scomparsa di questi sintomi prima di accingersi alla guida di veicoli o all'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono secchezza orale, iperemia oculare e bruciore/dolore acuto, tutte osservate nel 22-25% dei pazienti.

Questi effetti sono di solito transitori e generalmente non di una severità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

Nelle sperimentazioni cliniche, sintomi di reazioni allergiche oculari si riscontravano nel 12,7% dei soggetti (causando la sospensione del farmaco nell'11,5% dei casi) e nella maggior parte di questi pazienti l'inizio di tali manifestazioni si verificava tra il terzo ed il nono mese del trattamento.

Nell'ambito di ogni gruppo di studio, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le seguenti terminologie sono state usate al fine di classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati.

Molto Comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10.000$)

Sconosciuti (non possono essere stimati dai dati disponibili)

Patologie cardiache

Non comuni: - palpitazioni/aritmie (incluse bradicardia e tachicardia)

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: - Mal di testa

- sonnolenza

Comuni:

- vertigini

- alterazione del gusto

Molto rari:

- sincope

Patologie dell'occhio

- Molto comuni: - irritazione oculare, incluse reazioni allergiche (iperemia, bruciore e dolore acuto, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli congiuntivali)
 - Visione offuscata
 - blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, reazione allergica oculare e congiuntivite follicolare
- Comuni: - irritazione oculare (iperemia ed edema palpebrale, blefariti, edema e secrezione congiuntivale, dolore oculare e lacrimazione)
 - fotofobia
 - erosione e colorazione corneale
 - secchezza oculare
 - sbiancamento congiuntivale
 - visione alterata
 - congiuntiviti.
- Molto rari: - iriti
 - miosi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

- Comuni: - sintomi alle vie respiratorie superiori
 Comuni: - secchezza nasale
 Rari: - dispnea

Patologie gastrointestinali

- Molto comuni: - secchezza orale
 Comuni: - sintomi gastrointestinali

Patologie vascolari

- Molto rari: - ipertensione
 - ipotensione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- Molto comuni: - affaticamento
 Comuni: - astenia

Disturbi del sistema immunitario

- Non comuni: - reazioni allergiche sistemiche

Disturbi psichiatrici

- Non comuni: - depressione
 Molto rari: - insonnia

Le seguenti reazioni avverse sono state individuate a seguito di segnalazioni post-marketing durante l'uso di brimonidina nella comune pratica clinica.

Poiché le segnalazioni sono riportate su base volontaria da parte di una popolazione le cui dimensioni non sono note, non è possibile stabilire una stima di frequenza degli eventi.

Patologie oculari

- Non note: - iridociclite (uveiti anteriori)
 - prurito sopraccigliare

Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo

- Non note: - reazione cutanea, inclusi: eritema, edema del volto, prurito, rash e vasodilatazione

Nei casi in cui la brimonidina è stata usata come parte di un trattamento medico del glaucoma congenito, sono stati riportati sintomi di sovradosaggio quali perdita di conoscenza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria e apnea in neonati ed infanti che hanno assunto brimonidina (vedi paragrafo 4.3).

In uno studio di fase 3, della durata di tre mesi, in bambini affetti da glaucoma di età compresa tra i 2 e i 7 anni, trattati con betabloccanti in modo non adeguato, si è manifestata un'alta incidenza di sonnolenza (55%) con il trattamento aggiuntivo con brimonidina. Nell'8% dei casi tale reazione è stata grave e ha portato all'interruzione del trattamento nel 13% dei casi. L'incidenza del fenomeno della sonnolenza decresceva con l'aumento dell'età, essendo minore nel gruppo dei bambini di 7 anni di età (25%) dovuto soprattutto al peso, verificandosi più spesso in quei bambini di peso uguale o inferiore ai 20 kg (63%) rispetto a quelli di peso superiore ai 20 kg (25%) (vedi paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio oftalmico (Adulti):

Nei casi segnalati, gli eventi riportati corrispondono a quelli già inclusi nelle reazioni avverse elencate.

Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale (adulti):

Le informazioni riguardanti ingestione accidentale di brimonidina negli adulti sono assai limitate.

L'unico evento avverso associato a sovradosaggio, ad oggi segnalato è ipotensione.

La segnalazione riferisce un calo pressorio seguito da ipertensione reattiva.

Il trattamento di un sovradosaggio orale include una terapia di supporto e sintomatica; si consiglia di tenere pervie le vie aeree.

Segnalazioni di episodi di sovradosaggio orale di altri agonisti alpha-2 erano associati a sintomi quali: ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria e convulsioni.

Popolazione pediatrica

A seguito di ingestione accidentale di brimonidina da parte di soggetti in età pediatrica sono stati pubblicati o resi noti rapporti di effetti collaterali gravi. Questi soggetti hanno manifestato sintomi di depressione del SNC, tipico coma temporaneo o basso livello di conoscenza, letargia, sonnolenza, ipotonia, bradicardia, ipotermia, pallore, depressione respiratoria e apnea con ricovero in terapia intensiva se necessario.

Tutti i soggetti hanno manifestato una piena ripresa, solitamente nell'ambito delle 6-24 ore.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma.

Codice ATC: S01 EA05.

La brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici, 1000 volte più selettivo nei confronti degli alfa-2 adrenorecettori rispetto agli alfa-1 adrenorecettori.

Questa selettività recettoriale non causa midriasi, né vasocostrizione a livello dei microvasi in xenotrapianto di retina umana.

Nell'uomo la somministrazione topica della brimonidina tartrato riduce la pressione intraoculare (PIO) con effetti minimi sui parametri cardiovascolari o polmonari.

Si ha esperienza limitata nei pazienti con asma bronchiale, i quali non hanno manifestato effetti collaterali.

L'attività di *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* inizia rapidamente con il picco ipotensivo oculare rilevato dopo due ore dalla instillazione.

In due studi della durata di un anno, *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* ha determinato una riduzione della PIO rispetto ai valori medi di circa 4-6 mmHg.

Gli studi fluorofotometrici negli animali e nell'uomo indicano che la brimonidina tartrato abbia un duplice meccanismo d'azione.

Si ritiene che *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* diminuisca la pressione intraoculare riducendo la formazione di umore acqueo ed aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* è efficace in associazione con beta-bloccanti topici. Studi a breve termine suggeriscono anche che *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* ha un rilevante effetto clinico aggiuntivo quando somministrato in associazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali

Dopo somministrazione oculare di una soluzione allo 0,2% per due volte al giorno per dieci giorni, le concentrazioni plasmatiche risultavano basse (C_{max} media di 0,06 ng/ml). È stato rilevato un lieve accumulo nel sangue dopo instillazioni multiple (2 volte al giorno per 10 giorni). L'area sotto la curva concentrazione-tempo nel plasma in 12 ore allo stato stazionario (AUC 0-12h) era di 0,31 ng ora/ml, in confronto al valore rilevato dopo la prima dose che era pari a 0,23 ng ora/ml.

Nell'uomo l'emivita media rilevata, dopo somministrazione topica, nella circolazione sistemica era di circa 3 ore.

Il legame proteico della brimonidina nel plasma dopo somministrazione topica è stato di circa il 29% nell'uomo.

La brimonidina si lega, in vitro ed in vivo, alla melanina presente nei tessuti oculari, in maniera reversibile. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le concentrazioni della brimonidina nell'iride, nel corpo ciliare e nella membrana corioidea della retina, risultavano da 3 a 17 volte superiori rispetto alle concentrazioni riscontrate dopo una singola dose. Il fenomeno di accumulo non si verifica in assenza di melanina.

Il significato del legame con la melanina nell'uomo non è chiaro. Comunque, dall'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con *BRIMOFTAL 2 mg/ml collirio, soluzione* per più di un anno, non sono state riscontrate reazioni avverse significative; inoltre, nel corso di uno studio di tollerabilità oculare della durata di 1 anno in scimmie trattate con 4 volte la dose raccomandata di brimonidina tartrato, non è stata riscontrata una tossicità oculare significativa.

Dopo somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita e rapidamente eliminata. La maggior parte della quantità somministrata (circa il 75% della dose) viene escreta entro 5 giorni come metabolita per via urinaria; non si riscontra sostanza non modificata nelle urine.

Studi in vitro, effettuati su fegato di animale e di uomo, indicano che il metabolismo è largamente mediato dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450.

Dunque, l'eliminazione sistemica sembra che si svolga principalmente a livello del metabolismo epatico.

Profili cinetici:

Non è stata osservata alcuna deviazione rilevante dalla proporzionalità di dose per la C_{max} e l'AUC plasmatici, dopo singola somministrazione topica dei dosaggi 0,08%, 0,2% e 0,5%

b) Caratteristiche nei pazienti

Negli anziani (soggetti dai 65 anni in su) la C_{max}, l'AUC e l'emivita apparente della brimonidina, dopo una dose singola, sono simili a quelle confrontate nei giovani adulti, indicando che l'assorbimento e l'eliminazione sistemica non sono influenzati dall'età.

I dati ottenuti da uno studio clinico di 3 mesi, che includeva pazienti anziani, mostravano che l'esposizione sistemica di brimonidina era molto bassa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Polivinil alcool
Sodio cloruro
Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Acqua depurata
Acido cloridrico o Sodio idrossido per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

In confezionamento integro: 3 anni
Dopo prima apertura: Usare entro 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione in flaconi bianchi da 5 ml o 10 ml in polietilene a bassa densità con contagocce trasparente in polietilene a bassa densità (di ca. 35 microlitri) e un tappo di chiusura in polietilene ad alta densità.
Confezioni: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml
1 x 10 ml, 3 x 10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUSCHETTINI s.r.l.
Via Isonzo, 6
16147 Genova (Italia)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg/ml collirio soluzione, 1 flacone LDPE da 5 ml	AIC n. 038714010
2 mg/ml collirio soluzione, 3 flaconi LDPE da 5 ml	AIC n. 038714022
2 mg/ml collirio soluzione, 6 flaconi LDPE da 5 ml	AIC n. 038714034
2 mg/ml collirio soluzione, 1 flacone LDPE da 10 ml	AIC n. 038714046
2 mg/ml collirio soluzione, 3 flaconi LDPE da 10 ml	AIC n. 038714059

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009/ 7 Agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco