

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qualidofta 2 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un (1) ml di soluzione contiene 2,0 mg di brimonidina tartrato, equivalente a 1,3 mg di brimonidina.

Ogni goccia contiene circa 60-70 microgrammi di brimonidina tartrato
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione chiara, da verde-giallo a leggermente verde-giallo.

4. INFORMAZIONI 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

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è di una goccia nell'occhio(i) colpito(i) due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

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

In caso di utilizzo di più di un farmaco oftalmico, i diversi farmaci devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti l'uno dall'altro.

Usa in caso di compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi con Qualidofta in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

Uso di lenti a contatto

Le lenti a contatto morbide prevengono la maggior parte dell'assorbimento di brimonidina collirio oftalmico. Tale tipo di lenti deve pertanto essere rimosso prima dell'applicazione del collirio e deve intercorrere un intervallo minimo di 5 minuti prima del riposizionamento delle lenti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Qualidofta non sono state stabilite nella popolazione pediatrica.

Non sono stati effettuati studi clinici negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età). Qualidofta non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 17 anni di età ed è controindicato nei neonati e nei bambini (al di sotto dei due anni di età) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8, 4.9 e 5.1). È noto che nei neonati possono verificarsi gravi reazioni avverse.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Neonati e bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 4.9).
- Pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) e pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 Qualidofta (vedere paragrafo 4.8). Qualora si verificassero reazioni allergiche, interrompere il trattamento con Qualidofta.

Sono state riportate ritardate reazioni di ipersensibilità oculare con brimonidina 0,2%, alcune delle quali associate ad un aumento della pressione intraoculare.

Qualidofta deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, sindrome di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangioite obliterante.

Compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi con Qualidofta in pazienti con compromissione epatica o renale; pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica

I bambini con età superiore a 2 anni, specialmente quelli compresi nel range 2-7 anni e/o con un peso ≤ 20 Kg, hanno manifestato un'elevata incidenza di sonnolenza molto grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.9, 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Qualidofta è controindicato nei 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) (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene non siano stati condotti studi specifici con la brimonidina relativi alle interazioni tra i farmaci, bisogna tuttavia tenere presente la possibilità di un effetto additivo o di potenziamento 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 Qualidofta. 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 brimonidina, in alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni clinicamente non significative della pressione arteriosa. Si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di medicinali 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 α -adrenergici o interferire con la loro attività come gli agonisti o gli antagonisti dei recettori adrenergici (es. isoprenalina, prazosin).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza dell'uso del prodotto nelle donne in gravidanza. Negli studi condotti sugli animali, la brimonidina tartrato non ha causato 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.

Qualidofta deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se la brimonidina sia escreta nel latte umano. La sostanza viene escreta nel latte dei ratti in allattamento. Qualidofta non deve essere utilizzato dalle donne che allattano.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della somministrazione oculare topica di Qualidofta sulla fertilità.

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

Qualidofta può provocare affaticamento e/o sonnolenza che possono influire sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari.

Qualidofta può causare appannamento e/o disturbi della vista, che possono influire sulla capacità di guidare o di usare macchinari, specie di notte o in condizioni di ridotta illuminazione. Il paziente deve attendere fino a quando questi sintomi siano passati prima di mettersi alla guida o di usare 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 non comunemente di una severità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le seguenti terminologie sono state impiegate con lo scopo di classificare la comparsa degli effetti indesiderati: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non Comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Molto Raro ($< 1/10000$), Frequenza non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche sistemiche

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione

Molto raro: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: mal di testa, sonnolenza

Comune: vertigini

Molto raro: sincope

Patologie dell'occhio

Molto Comune:

- Irritazione oculare (iperemia, bruciore e dolore acuto, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli congiuntivali)
- Visione appannata
- Blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, reazione allergica oculare e congiuntivite follicolare.

Comune:

- Irritazione locale (iperemia ed edema palpebrale, blefarite, edema e secrezione congiuntivale, dolore oculare e lacrimazione)
- Fotofobia
- Erosione e colorazione corneale
- Secchezza oculare
- Schiarimento congiuntivale
- Visione alterata
- Congiuntivite

Molto raro:

- Irite
- Miosi

Non noti:

- Iridociclite (uveite anteriore)
- Prurito palpebrale

Patologie cardiache

Non comune: palpitazioni/aritmia (incluse bradicardia e tachicardia)

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: sintomi delle vie respiratorie superiori

Non comune: secchezza nasale

Raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: secchezza della bocca

Comune: sintomi gastrointestinali, alterazione del gusto.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: reazione della pelle incluso eritema, edema della faccia, prurito eruzione cutanea e vasodilatazione.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: astenia

Popolazione pediatrica

In uno studio di fase 3, della durata di 3 mesi, effettuato su bambini con età compresa tra 2 e 7 anni, affetti da glaucoma, inadeguatamente controllato con beta-bloccanti, è stata riportata un'alta prevalenza di sonnolenza (55%) nei pazienti trattati con brimonidina come terapia aggiuntiva. Nell'8% dei bambini, questa è stata grave e ha determinato una interruzione del trattamento nel 13% dei casi. L'incidenza della sonnolenza diminuiva con l'aumentare dell'età, essendo minima nel gruppo di 7 anni di età (25%), ma risultava maggiormente influenzata dal peso, manifestandosi più frequentemente in quei bambini con peso ≤ 20 Kg (63%) rispetto a quelli con peso > 20 Kg (25%) (vedere paragrafo 4.4).

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio oftalmico (Adulti):

Nei casi ricevuti, gli eventi riportati sono stati quelli generalmente elencati nella lista delle reazioni avverse.

Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale (Adulti):

Ci sono poche informazioni riguardanti l'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti. L'unico evento avverso ad oggi riportato è stata ipotensione. È stato riportato che l'episodio ipotensivo era seguito da un rebound ipertensivo.

Il trattamento del sovradosaggio orale include una terapia di supporto e sintomatica: le vie respiratorie del paziente devono essere mantenute libere.

È stato riportato sovradosaggio orale con altri alfa-2-agonisti che ha provocato sintomi come ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria e convulsioni.

Popolazione pediatrica

Segnalazioni di gravi eventi avversi sono stati riportate in seguito a ingestione involontaria di brimonidina, da parte di soggetti pediatrici. I soggetti hanno manifestato sintomi di depressioni del SNC, tipicamente come temporaneo o basso livello di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotonia, bradicardia, ipotermia, pallore, depressione respiratoria ed apnea, che hanno richiesto, quando indicato, un ricovero in terapia intensiva con intubazione. Per tutti i soggetti è stato riportato un recupero completo entro 6-24 ore.

Sintomi di sovradosaggio di brimonidina, come perdita di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria ed apnea, sono stati riportati in neonati e bambini ai quali veniva somministrata brimonidina nell'ambito del trattamento medico del glaucoma congenito (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma, Codice ATC S01EA05.

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.

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con asma bronchiale, i quali non hanno manifestato effetti collaterali.

L'attività della brimonidina inizia rapidamente con il picco ipotensivo oculare rilevato dopo due ore dalla instillazione.

In due studi della durata di un anno, la brimonidina ha determinato una riduzione della PIO di valori medi di circa 4-6 mmHg.

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

Si ritiene che la brimonidina tartrato possa diminuire la pressione intraoculare riducendo la formazione di umore acqueo ed aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che la brimonidina è efficace in associazione con beta-bloccanti topici. Studi a breve termine suggeriscono anche che la brimonidina ha un effetto additivo clinicamente rilevante quando somministrato in associazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

Durante l'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con brimonidina per un periodo fino ad un anno, non sono state riscontrate reazioni avverse significative;

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione oculare di una soluzione di brimonidina allo 0,2% per due volte al giorno per dieci giorni, le concentrazioni plasmatiche sono risultate 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 plasmatica-tempo in 12 ore in condizioni di equilibrio (AUC 0-12h) è stata di 0,31 ng·ora/ml, in confronto al valore rilevato dopo la prima dose che è stato pari a 0,23 ng·ora/ml.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche della brimonidina dopo somministrazione topica è 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 corioide-retina, sono risultate 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.

Biotrasformazione

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.

L'eliminazione sistemica sembra che si svolga principalmente a livello del metabolismo epatico.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita e rapidamente eliminata. La maggior parte della dose (circa il 75% della dose) è risultata escreta entro 5 giorni come metabolita per via urinaria; non è stato riscontrato farmaco immodificato nelle urine.

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

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

Pazienti anziani

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.

In base ai dati ottenuti da uno studio clinico di 3 mesi, che includeva pazienti anziani, l'esposizione sistemica alla brimonidina è risultata 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.

Non è stata riscontrata una tossicità oculare significativa, nel corso di uno studio di tollerabilità oculare della durata di 1 anno in scimmie trattate con circa 4 volte la dose raccomandata di brimonidina tartrato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool polivinilico

Sodio cloruro

Sodio citrato

Acido citrico monoidrato

Acqua depurata

Acido cloridrico (per aggiustare il pH) o

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezionamento integro: 3 anni

Dopo la prima apertura della bustina: 3 mesi

Qualidoftra non contiene conservanti. Dopo l'apertura il contenuto della singola dose deve essere usato immediatamente. La soluzione non usata deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini monodose in LDPE da 0,5 ml chiusi in bustina di alluminio laminato contenenti ciascuna 10 flaconcini. Ogni flaconcino contiene 0,35 ml di medicinale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in accordo con la normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A., Via Ponte della Fabbrica 3/A, 35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Collirio, soluzione 0,35 ml A.I.C. 043832017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 3 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco