

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alphagan 0,2% p/v (2 mg/ml) collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i): Contiene benzalconio cloruro 0,05 mg/ml. 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

Dosaggio raccomandato negli adulti (inclusi gli anziani)

Il dosaggio raccomandato è una goccia di Alphagan 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 dovrebbe essere eseguito immediatamente dopo l'istillazione di ogni goccia.

In caso di utilizzo di più di un farmaco oftalmico topico, i diversi farmaci devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti.

Usa in caso di insufficienza epatica e renale

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

Uso in soggetti pediatrici

Non sono stati effettuati studi clinici negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età).

Alphagan non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 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 e 4.9). E' noto che nei neonati possono verificarsi gravi reazioni avverse. La sicurezza e l'efficacia di Alphagan non sono state stabilite nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Neonati e bambini (vedere paragrafo 4.8).
- 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bambini di 2 anni e più di età, specialmente quelli compresi in un range di età dai 2 ai 7 anni e/o con un peso ≤ 20 Kg, devono essere trattati con cautela ed attentamente monitorati a causa dell'alta incidenza e della gravità di sonnolenza (vedere 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 Alphagan (vedere paragrafo 4.8 per i dettagli). Qualora si verificassero reazioni allergiche, interrompere il trattamento con Alphagan.

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

Alphagan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangiite obliterante.

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

Il conservante presente nell'Alphagan, 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. E' noto che le lenti a contatto morbide possono cambiare colore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alphagan 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 Alphagan 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 Alphagan. 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 Alphagan, in alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni clinicamente non significative della pressione sanguigna. Si raccomanda 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 α -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 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. Alphagan deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

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

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

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

Alphagan 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, 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 ($< 1/10000$), non nota (non può essere valutata dai dati disponibili).

Patologie cardiache

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: mal di testa, sonnolenza

Comune: vertigini, alterazione del gusto

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
- Sbiancamento congiuntivale
- Visione alterata
- Congiuntivite

Molto raro:

- Irite
- Miosi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: sintomi delle vie respiratorie superiori

Non comune: secchezza nasale

Raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: secchezza orale

Comune: sintomi gastrointestinali

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione, ipotensione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: astenia

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche sistemiche

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione

Molto raro: insonnia

Dopo commercializzazione, le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso di ALPHAGAN nella pratica clinica. Poiché queste reazioni sono state riportate volontariamente da una popolazione di grandezza sconosciuta, non può essere effettuata una stima della frequenza.

Non noti:

Disturbi oculari

- Iridociclite (uveite anteriore)
- Prurito palpebrale

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

- Reazione della pelle incluso eritema, edema della faccia, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione

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 paragrafo 4.3).

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 Alphagan 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 <http://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. E' 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.

E' 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.

Pazienti pediatrici

Sono state pubblicate o riportate all'Allergan segnalazioni di gravi eventi avversi a seguito di ingestione involontaria di Alphagan, da parte di soggetti pediatrici. I soggetti hanno manifestato sintomi di depressioni del SNC, tipicamente coma 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.

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, nè 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 di Alphagan inizia rapidamente con il picco ipotensivo oculare rilevato dopo due ore dalla instillazione.

In due studi della durata di un anno, Alphagan 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 Alphagan possa diminuire la pressione intraoculare riducendo la formazione di umore acqueo ed aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che Alphagan è efficace in associazione con beta-bloccanti topici. Studi a breve termine suggeriscono anche che Alphagan

ha un effetto additivo clinicamente rilevante 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 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. Nell'uomo l'emivita media rilevata, dopo somministrazione topica, nella circolazione sistemica è stata di circa 3 ore.

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 coroide-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.

Comunque, durante l'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con Alphagan per un periodo fino ad un anno, non sono state riscontrate reazioni avverse significative; nè 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.

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.

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.

Profilo cinetico:

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%.

b) Caratteristiche nei pazienti

Caratteristiche nei 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
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

Prima della prima apertura: 2 anni per la confezione da 2,5 ml.
3 anni per la confezione da 5 e 10 ml.
Dopo la prima apertura: 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in polietilene a bassa densità con contagocce da 35 microlitri. La capsula di chiusura è un convenzionale tappo a vite di polistirene o un "compliance-cap" (C-Cap).

Flaconi da 2,5 ml, 5 ml e 10 ml in confezioni da 1, 3 o 6.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, County Mayo, Irlanda

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

Collirio, soluzione 2,5 ml	AIC 033490018 (non in commercio)
Collirio, soluzione 5 ml	AIC 033490020
Collirio, soluzione 10 ml	AIC 033490032 (non in commercio)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 12 Aprile 1999
Data dell'ultimo rinnovo: 17 Settembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO