

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimonidina e Timololo Teva 2 mg/ml + 5 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,
- 5,0 mg di timololo come 6,8 mg di timololo maleato.

Eccipiente con effetti noti

Contiene benzalconio cloruro 0,05 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida di colore giallo-verdastro.

Osmolalità 260 - 320 mOsmol/kg

pH 6,6 - 7,2

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto o con ipertensione oculare che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per evitare la contaminazione dell'occhio o del collirio, la punta del contagocce non deve venire a contatto con alcuna superficie.

Posologia negli adulti (inclusi gli anziani)

La dose raccomandata è una goccia di brimonidina tartrato e timololo nell'occhio/negli occhi da trattare, due volte al giorno, circa ogni 12 ore. Qualora fosse necessario l'impiego di più di un prodotto oftalmico topico, i prodotti devono essere instillati ad un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Modo di somministrazione

Come per tutti i colliri, l'assorbimento sistemico è ridotto attraverso l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per due minuti. Ciò potrebbe comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale: si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale al canto mediale (occlusione del puntino lacrimale) per due minuti. Ciò deve essere effettuato immediatamente dopo l'instillazione di ogni goccia di collirio.

Popolazioni speciali

Usa in caso di danno renale e compromissione epatica

Brimonidina tartrato e timololo non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica o danno renale.

È quindi necessario procedere con cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica

Brimonidina tartrato e timololo è controindicato nei neonati e negli infanti (di età inferiore ai 2 anni) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 4.9).

La sicurezza e l'efficacia di brimonidina tartrato e timololo nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 2 e 17 anni) non sono state stabilite, per questo motivo il suo impiego non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (vedere inoltre paragrafi 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia reattiva delle vie aeree incluse asma bronchiale o anamnesi di asma bronchiale, grave broncopneumopatia cronica ostruttiva.
- Bradicardia sinusale, sindrome del nodo del seno, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con un pacemaker, insufficienza cardiaca manifesta, shock cardiogeno.
- Impiego nei neonati e negli infanti (di età inferiore ai 2 anni) (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (MAO).
- Pazienti che assumono antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (ad es. antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I bambini di età uguale o superiore a due anni, specialmente quelli in età compresa tra 2 e 7 anni e/o con peso < 20 kg, devono essere trattati con cautela ed attentamente monitorati a causa dell'alta incidenza della sonnolenza. La sicurezza e l'efficacia di brimonidina tartrato e timololo nei bambini e negli adolescenti (dai 2 ai 17 anni di età) non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Come altri agenti oftalmici per uso topico, brimonidina tartrato e timololo può essere assorbito a livello sistemico. Non è stato osservato alcun incremento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. Tuttavia, a causa della componente beta-adrenergica, timololo, può verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse che si osservano con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse (ADRs) sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Negli studi clinici, in alcuni pazienti si sono verificate reazioni di tipo allergico a livello oculare (congiuntivite allergica e blefarite allergica) con il trattamento con brimonidina tartrato e timololo. La congiuntivite allergica è stata riscontrata nel 5,2% dei pazienti. Generalmente la comparsa della reazione si è verificata tra il 3° ed il 9° mese, determinando un tasso complessivo di interruzione del trattamento del 3,1%. La blefarite allergica non è stata comunemente segnalata

(< 1%). In caso si osservino reazioni allergiche, si deve interrompere il trattamento con brimonidina tartrato e timololo.

Patologie cardiache

I pazienti con patologie cardiovascolari (per es. coronaropatie, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e in terapia ipotensiva con beta-bloccanti devono essere valutati criticamente, e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per i segni di peggioramento di queste patologie e di reazioni avverse.

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

Come nel caso dei beta-bloccanti sistemici, qualora fosse necessario interrompere il trattamento nei pazienti coronaropatici, lo si deve fare gradualmente per evitare i disturbi del ritmo, l'infarto del miocardio o la morte improvvisa.

Patologie vascolari

I pazienti con disturbi/disordini circolatori periferici gravi (ovvero forme gravi della malattia di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Brimonidina tartrato e timololo deve essere usato con cautela nei pazienti che soffrono di depressione o insufficienza cerebrale. Il trattamento con timololo è stato associato a pronunciata ipotensione nei pazienti con grave danno renale sottoposti a dialisi.

Patologie respiratorie

In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti asmatici.

Brimonidina tartrato e timololo deve essere usato con cautela in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica di grado lieve/moderato (MPOC) e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Anestesia chirurgica

Le preparazioni oftalmiche a base di beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti, per esempio dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato se il paziente sta assumendo timololo.

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o in pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta. I segni indicatori di ipoglicemia acuta possono essere mascherati, in particolare tachicardia, palpitazioni e sudorazione.

I beta-bloccanti possono inoltre mascherare i segni di ipertiroidismo.

Brimonidina tartrato e timololo deve essere usato con cautela in pazienti con acidosi metabolica e feocromocitoma non trattato.

Patologie corneali

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza degli occhi. I pazienti con patologie corneali 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 viene somministrato a pazienti già in trattamento con un beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso di due agenti topici beta-bloccanti adrenergici non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattiche

Durante il trattamento con beta-bloccanti, i pazienti con anamnesi di atopia o di grave reazione anafilattica causata da allergeni di varia natura possono essere più responsivi allo stimolo ripetuto con tali allergeni e non rispondere alla dose di adrenalina impiegata abitualmente per il trattamento delle reazioni anafilattiche.

Distacco della coroide

È stato segnalato il distacco della coroide in relazione alla somministrazione di terapie che riducono l'umore acqueo (ad es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di chirurgia filtrante.

Il conservante presente in questo medicinale, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare. Le lenti a contatto devono essere tolte prima dell'applicazione e possono essere nuovamente applicate dopo almeno 15 minuti. È noto che il benzalconio cloruro possa decolorare le lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide.

Brimonidina tartrato e timololo non è stato studiato nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici d'interazione tra farmaci. Sebbene non siano stati condotti studi specifici d'interazione con brimonidina tartrato e timololo, deve essere tenuta in considerazione la possibilità teorica di un effetto additivo o di potenziamento in caso di co-somministrazione con sostanze che deprimono il SNC (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

La somministrazione concomitante di soluzioni oftalmiche a base di beta-bloccanti e formulazioni orali di calcioantagonisti, beta-bloccanti, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o guanitidina può comportare effetti additivi che portano a ipotensione e/o bradicardia marcata. Sono stati segnalati casi molto rari (< 1 su 10.000) di ipotensione in seguito alla somministrazione di brimonidina. Perciò, si consiglia cautela

nell'impiego di brimonidina tartrato e timololo insieme agli antipertensivi sistemici.

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

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'assunzione dei beta-bloccanti, la reazione ipertensiva causata dalla sospensione improvvisa della clonidina può essere potenziata.

Durante il trattamento contemporaneo con inibitori di CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo, è stato riportato il potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es. riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

L'uso di un beta-bloccante in concomitanza con farmaci anestetici può attenuare la tachicardia compensativa ed aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4), e, pertanto, l'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con brimonidina tartrato e timololo.

Si deve prestare cautela in caso di trattamento con brimonidina tartrato e timololo insieme a mezzi di contrasto iodati o lidocaina somministrata per via endovenosa.

La cimetidina, l'idralazina e l'alcool possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del timololo.

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo somministrazione di brimonidina tartrato e timololo. Si raccomanda, tuttavia, cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti, ad es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Si raccomanda di fare attenzione in caso di inizio (o variazione di dosaggio) di un trattamento concomitante con farmaci sistemici (indipendentemente dalla forma farmaceutica) che possono interagire con gli agonisti α -adrenergici o interferire con la loro attività, ovvero gli agonisti o gli antagonisti dei recettori adrenergici (ad es. isoprenalina, prazosin).

Anche se non sono stati condotti studi specifici d'interazione con brimonidina tartrato e timololo, deve essere tenuta in considerazione la possibilità teorica di un effetto additivo di riduzione della PIO con prostamidi, prostaglandine, inibitori dell'anidasi carbonica e pilocarpina.

La somministrazione contemporanea di inibitori delle MAO è controindicata (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che sono stati in terapia con gli inibitori delle MAO devono aspettare 14 giorni dall'interruzione del trattamento prima di cominciare il trattamento con brimonidina tartrato e timololo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di brimonidina tartrato e timololo in donne in gravidanza.

Brimonidina tartrato

Non ci sono dati adeguati sull'uso della brimonidina tartrato in donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alte dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio nell'uomo.

Timololo

Non ci sono dati adeguati sull'uso di timololo in donne in gravidanza. Non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Gli studi epidemiologici non hanno rivelato effetti di malformazione, ma hanno mostrato un rischio di rallentamento della crescita intrauterina durante la somministrazione di beta-bloccanti per via orale. Inoltre, nel neonato sono stati osservati segni e sintomi del beta-blocco (ad es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. Quindi, in caso di somministrazione di brominidina tartarato e timololo fino al momento del parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita.

Brimonidina tartrato e timololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento

I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre sintomi clinici del beta-blocco nell'infante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Non è noto se la brimonidina sia escreta nel latte umano, ma è escreta nel latte dei ratti che allattano.

Brimonidina tartrato e timololo non deve quindi essere usato dalle donne che allattano al seno.

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

Brimonidina tartrato e timololo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare un annebbiamento temporaneo della vista, affaticamento e/o sonnolenza che possono influire sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Il paziente deve aspettare che questi sintomi siano passati prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base di dati clinici a 12 mesi, le reazioni avverse al farmaco (ADRs) più comunemente segnalate sono state l'iperemia congiuntivale (nel 15% circa dei pazienti) e la sensazione di bruciore oculare (nell'11% circa dei pazienti). La maggior parte di questi casi sono stati di lieve entità e hanno portato all'interruzione del trattamento con percentuali di solo 3,4% e 0,5%, rispettivamente.

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Ciò può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse al farmaco (ADRs) sistemiche dopo la somministrazione di medicinali oftalmici per uso topico è inferiore rispetto a quella di reazioni conseguenti alla somministrazione sistemica. Le reazioni avverse elencate includono le reazioni osservate con i beta-bloccanti oftalmici.

Durante gli studi clinici sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco:

Disturbi psichiatrici

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): depressione

Patologie del sistema nervoso

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): sonnolenza, cefalea

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): capogiro, sincope

Patologie dell'occhio

Molto comune ($\geq 1/10$): iperemia congiuntivale, sensazione di bruciore

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): corneale, cheratite puntata superficiale, prurito oculare, follicolosi congiuntivale, disturbi visivo, blefarite, epifora, secchezza oculare, secrezione oculare, dolore oculare, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo

sensazione irritante negli occhi, congiuntivite allergica, erosione

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): peggioramento dell'acuità visiva, edema congiuntivale, congiuntivite follicolare, blefarite allergica, congiuntivite, mosche volanti, astenopia, fotofobia, ipertrofia papillare, dolore della palpebra, pallore congiuntivale, edema corneale, infiltrati della cornea, distacco vitreale

Patologie cardiache

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni

Patologie vascolari

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): rinite, secchezza nasale

Patologie gastrointestinali

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): secchezza orale

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): perversione del gusto

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

edema delle palpebre, prurito della palpebra, eritema della palpebra
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): dermatite allergica da contatto

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): condizioni di astenia

Esami diagnostici
Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): prove di funzionalità epatica anormali

Dopo la commercializzazione di brimonidina tartrato e timololo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie cardiache
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): aritmia, bradicardia, tachicardia

Patologie vascolari
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): ipotensione

Altri eventi avversi sono stati osservati con uno dei componenti e possono quindi verificarsi anche con la combinazione fissa dei principi attivi:

Brimonidina

Disturbi psichiatrici: insonnia

Patologie dell'occhio: irite, miosi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: sintomi delle vie respiratorie superiori, dispnea

Patologie gastrointestinali: sintomi gastrointestinali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: reazioni allergiche sistemiche

Nei casi in cui la brimonidina è stata utilizzata nell'ambito del trattamento medico del glaucoma congenito, in neonati ed infanti (di età inferiore ai 2 anni) trattati con brimonidina sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio di brimonidina, come perdita di coscienza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi e apnea (vedere paragrafo 4.3).

In bambini di età uguale o superiore a 2 anni, specialmente quelli in età compresa tra 2 e 7 anni e/o con peso < 20 kg è stata segnalata un'alta incidenza di sonnolenza (vedere paragrafo 4.4).

Timololo (ulteriori reazioni avverse aggiuntive sono state osservate con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con l'uso di timololo)

Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, prurito, reazione anafilattica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipoglicemia

Disturbi psichiatrici: insonnia, incubi, perdita di memoria

Patologie del sistema nervoso: accidente cerebrovascolare, aumento dei segni e dei sintomi della miastenia grave, parestesia, ischemia cerebrale

Patologie dell'occhio: sensibilità corneale ridotta, visione offuscata, diplopia, ptosi, distacco di corioide (in seguito a chirurgia filtrante - vedere paragrafo 4.4), alterazioni della rifrazione (in alcuni casi dovute alla sospensione della terapia miotica)

Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito

Patologie cardiache: dolore toracico, edema, blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca

Patologie vascolari: accidente cerebrovascolare, claudicazione, fenomeno di Raynaud, mani e piedi freddi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: broncospasmo (prevalentemente in pazienti con preesistente malattia broncospastica), dispnea, tosse, insufficienza respiratoria

Patologie gastrointestinali: nausea, diarrea, dispepsia, dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: alopecia, eritema psoriasiforme o esacerbazione di psoriasi, esantema della cute

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, lupus eritematoso sistemico

Patologie renali e urinarie: malattia di Peyronie

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: disfunzione sessuale, libido diminuita

Molto raramente, in pazienti con cornea gravemente danneggiata, sono stati segnalati casi di calcificazione corneale associata all'utilizzo di colliri contenenti fosfato.

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

Brimonidina

Sovradosaggio oftalmico

Nei casi in cui la brimonidina è stata utilizzata come parte del trattamento del glaucoma congenito, in neonati ed infanti (di età inferiore ai 2 anni) trattati con brimonidina sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio di brimonidina, come perdita di coscienza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi ed apnea.

Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale

Sono state pubblicate o riportate diverse segnalazioni di gravi eventi avversi a seguito di ingestione involontaria di brimonidina da parte di soggetti pediatrici. I soggetti presentavano sintomi di depressione del sistema nervoso centrale (CNS), tipicamente coma temporaneo o basso livello di coscienza, ipotonia, bradicardia, ipotermia ed apnea, ed avevano richiesto, quando indicato, un ricovero in terapia intensiva con intubazione. Per tutti i soggetti è stato riportato un recupero completo, di solito entro 6-24 ore.

Sono stati riferiti due casi di effetti avversi in seguito ad ingestione involontaria di 9-10 gocce di brimonidina da parte di soggetti adulti. I soggetti presentavano

un episodio di ipotensione, che in un caso è stato seguito da un rebound ipertensivo all'incirca 8 ore dopo l'ingestione. Per entrambi i soggetti è stato riportato un pieno recupero entro 24 ore. In un terzo soggetto che aveva ingerito una quantità non nota di brimonidina per via orale non è stato osservato alcun effetto avverso.

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

Timololo

I sintomi del sovradosaggio sistemico di timololo sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, cefalea, capogiro e arresto cardiaco. Uno studio condotto su alcuni pazienti ha mostrato che il timololo non viene dializzato rapidamente. Se si verifica sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici - Preparati antiglaucoma e miotici - Agenti beta-bloccanti - timololo, associazioni
Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

La combinazione fissa consiste in due principi attivi: brimonidina tartrato e timololo maleato.

Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata (PIO) grazie a dei meccanismi d'azione complementari, e l'effetto combinato porta ad una riduzione della PIO maggiore rispetto ai componenti somministrati singolarmente. La combinazione fissa ha una rapida insorgenza d'azione.

La brimonidina tartrato 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 fa sì che non vi sia midriasi né vasocostrizione a livello dei microvasi nello xenotrapianto di retina umana.

Si ritiene che la brimonidina tartrato riduca la PIO aumentando il deflusso uveosclerale e riducendo la produzione di umore acqueo.

Il timololo blocca in modo non selettivo i recettori adrenergici beta₁ e beta₂ e non possiede attività simpaticomimetica intrinseca, effetto sedativo diretto a livello del miocardio o azione anestetica locale (stabilizzante di membrana) significativi. Il timololo abbassa la PIO diminuendo la produzione di umore acqueo. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente, ma è probabile l'inibizione della sintesi di AMP ciclico causata da stimolazione beta-adrenergica endogena.

Efficacia e sicurezza clinica

In tre studi clinici controllati, in doppio cieco, la combinazione fissa di brimonidina tartrato e timololo (due volte al giorno) ha portato ad una diminuzione additiva clinicamente significativa della PIO media diurna rispetto al timololo (due volte al giorno) e alla brimonidina (due o tre volte al giorno) somministrati in monoterapia.

In uno studio condotto su pazienti la cui PIO risultava non sufficientemente controllata, dopo un periodo minimo di run-in di tre settimane con qualunque monoterapia, il trattamento per tre mesi con la combinazione fissa di brimonidina tartrato e timololo (due volte al giorno), timololo (due volte al giorno) e brimonidina (due volte al giorno) ha mostrato ulteriori riduzioni della PIO media diurna pari, rispettivamente, a 4,5, 3,3 e 3,5 mmHg. In questo studio, prima della somministrazione, è stato possibile dimostrare una diminuzione aggiuntiva significativa della PIO solamente in confronto con brimonidina, ma non con timololo, anche se è stato notato un andamento positivo e una superiorità in tutte le altre analisi di controllo predeterminate nel tempo. Nei dati combinati degli altri due studi clinici, la superiorità statistica nei confronti del timololo è stata rilevata in tutte le misurazioni.

Inoltre, l'entità della riduzione di PIO ottenuta con la combinazione fissa di brimonidina tartrato e timololo è stata coerentemente non inferiore a quella ottenuta con la terapia di associazione brimonidina e timololo (entrambi due volte al giorno).

Studi in doppio cieco hanno dimostrato che l'abbassamento della PIO ottenuto con la combinazione fissa di brimonidina tartrato e timololo si mantiene fino a 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Combinazione fissa brimonidina tartrato e timololo

Le concentrazioni plasmatiche di brimonidina e timololo sono state determinate in uno studio crossover, confrontando i trattamenti in monoterapia con il trattamento a combinazione fissa di brimonidina tartrato e timololo in volontari sani. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nelle AUC della brimonidina o del timololo confrontando la combinazione fissa e i rispettivi trattamenti in monoterapia. Dopo somministrazione della combinazione fissa, i valori medi delle C_{max} plasmatiche della brimonidina e del timololo sono state, rispettivamente, 0,0327 e 0,406 ng/ml.

Brimonidina

Le concentrazioni plasmatiche di brimonidina sono basse dopo somministrazione oculare di collirio allo 0,2% nell'uomo. La brimonidina non viene metabolizzata in modo rilevante nell'occhio dell'uomo e il legame con le proteine plasmatiche è pari al 29% circa. Dopo somministrazione topica nell'uomo, l'emivita apparente media nella circolazione sistemica è stata pari a circa 3 ore.

Dopo somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita ed eliminata rapidamente.

La maggior parte della dose (circa il 74% della dose) viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti nell'arco di cinque giorni; nelle urine non si riscontra farmaco immodificato. Studi *in vitro*, condotti su fegato animale e umano,

indicano che il metabolismo è mediato in larga parte dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Quindi, l'eliminazione sistemica sembra essere affidata principalmente al metabolismo epatico.

Nei tessuti oculari la brimonidina si lega in modo rilevante e reversibile alla melanina senza che ciò determini effetti indesiderati. In assenza di melanina non si verifica accumulo.

Il metabolismo della brimonidina nell'occhio umano non è rilevante.

Timololo

Nell'uomo, la massima concentrazione di collirio allo 0,5% nell'umore acqueo di soggetti da sottoporre a intervento chirurgico di cataratta è stata pari a 898 ng/ml dopo circa 1 ora dalla somministrazione. Parte della dose viene assorbita per via sistemica e quindi metabolizzata principalmente nel fegato. L'emivita plasmatica del timololo è di circa 7 ore. Il timololo viene in parte metabolizzato dal fegato, ed il timololo immodificato e i suoi metaboliti vengono per via renale. Il timololo non si lega in modo rilevante alle proteine plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza oculare e sistemica dei singoli componenti è ben definita. I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Ulteriori studi di tossicità oculare dopo somministrazioni ripetute della combinazione fissa brimonidina e timololo hanno ribadito l'assenza di rischi per l'uomo.

Brimonidina

La brimonidina tartrato non ha mostrato effetti teratogeni negli animali, ma ha provocato aborti nei conigli e riduzione della crescita postnatale nei ratti a livelli di esposizione sistemica pari rispettivamente a circa 37 e 134 volte quelli che si hanno nell'uomo durante il trattamento.

Timololo

Negli studi condotti su animali, i beta-bloccanti hanno mostrato di produrre una riduzione del flusso sanguigno ombelicale, riduzione della crescita fetale, ritardo della formazione delle ossa ed incremento del decesso fetale e postnatale, ma non teratogenicità. A dosi materne elevate di timololo, sono state riscontrate tossicità embrionale (riassorbimento) nei conigli e tossicità fetale (ossificazione ritardata) nei ratti. Gli studi di teratogenicità condotti nei topi, nei ratti e nei conigli, a dosi orali di timololo fino a 4200 volte la dose giornaliera della combinazione fissa di brimonidina e timololo nell'uomo, non hanno mostrato segni di malformazione fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acido cloridrico o sodio idrossido per correggere il pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone non aperto:
18 mesi.

Dopo la prima apertura:
Usare entro 28 giorni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni quando il medicinale è stato conservato al di sotto dei 30°C e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per non più di 28 giorni al di sotto dei 30°C e tenuto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del prodotto finito dopo la prima apertura, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene a bassa densità di colore bianco con contagocce in polietilene a bassa densità e un tappo a vite arancione con sigillo antimanomissione di polietilene ad alta densità. Ciascun flacone ha un volume di riempimento di 5 ml. Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole contenenti 1, 3, 5, 6 o 10 flaconi da 5 ml. È 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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 1 x 5ml in Flacone LDPE - AIC n. 044979019
2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 3 x 5ml in Flacone LDPE - AIC n. 044979021

2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 5 x 5ml in Flacone LDPE - AIC n. 044979033

2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 6 x 5ml in Flacone LDPE - AIC n. 044979045

2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 10 x 5ml in Flacone LDPE - AIC n. 044979058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco