

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimonidina ratiopharm 2 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto: Benzalconio cloruro 0,05 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione chiara, di colore 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

Dose raccomandata negli adulti (inclusi gli anziani)

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

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non sono stati effettuati studi con la brimonidina in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni). L'uso della brimonidina non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni di età ed è controindicato nei neonati e nella prima infanzia (bambini di età inferiore ai 2 anni) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.9). È noto che nei neonati possono verificarsi gravi reazioni avverse. La sicurezza e l'efficacia della brimonidina non sono state stabilite nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Neonati e prima infanzia (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti in terapia con inibitori della monoaminossidasi (IMAO) e pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (per es. antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È necessaria prudenza anche nel trattamento dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari gravi o instabili e non controllate.

Durante gli studi clinici con la brimonidina alcuni pazienti (12,7%) hanno subito una reazione oculare di tipo allergico (vedere paragrafo 4.8 per maggiori dettagli). Se compaiono reazioni allergiche, il trattamento con la brimonidina deve essere interrotto.

Sono state riportate ritardate reazioni di ipersensibilità oculare con brimonidina, alcune delle quali associate ad un aumento della pressione intraoculare (PIO).

La brimonidina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangioite obliterante.

Non sono stati condotti studi con la brimonidina in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa; pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica

I bambini a partire dai 2 anni di età, specialmente quelli nella fascia di età da 2 a 7 anni e/o con peso \leq 20 kg, devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente a causa dell'alta incidenza di sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

Il conservante contenuto in Brimonidina ratiopharm 2 mg/ml collirio, soluzione, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare. Evitare il contatto con

lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione e attendere almeno 15 minuti prima di riapplicare le lenti. È noto che le lenti a contatto morbide si possono offuscare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La brimonidina è controindicata 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 a possibili interazioni, bisogna tuttavia considerare la possibilità di un effetto additivo o di potenziamento con i depressivi del SNC (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

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

In seguito all'applicazione della brimonidina, 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 i glicosidi cardioattivi.

È richiesta inoltre prudenza se si inizia (o si varia la dose) un trattamento concomitante con farmaci 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 (per es. isoproterenolo, prazosina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza di impiego 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 preimpianto e riduzione postnatale della crescita. La brimonidina deve essere utilizzata 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 che allattano. La brimonidina non deve essere utilizzata dalle donne che allattano.

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

La brimonidina ha una scarsa o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La brimonidina può provocare senso di affaticamento e/o sonnolenza, che possono influire sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari. La brimonidina può causare visione confusa e/o anomala, che può compromettere la capacità di guida o l'uso di 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

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono secchezza delle fauci, iperemia oculare e bruciore/dolore acuto, tutte osservate nel 22-25% dei pazienti. Questi effetti sono di solito transitori e generalmente non di gravità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

Negli studi clinici i sintomi di reazioni allergiche oculari sono stati osservati nel 12,7% dei soggetti (causando la sospensione del farmaco nell'11,5% dei casi), e nella maggior parte dei pazienti tali manifestazioni si verificavano tra il terzo e il nono mese di trattamento.

Elenco delle reazioni avverse

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente. È stata utilizzata la seguente classificazione per definire l'insorgenza degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$);
Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);
Non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);
Raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);
Molto raro ($< 1/10.000$);
Non nota (la frequenza non può essere definita 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: cefalea, sonnolenza

Comune: capogiri, 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 offuscata, blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, reazioni oculari allergiche 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 cardiache

Non comune: palpitazioni/aritmie (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 orale

Comune: sintomi gastrointestinali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: astenia

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-marketing di brimonidina nella pratica clinica. Poiché sono stati riportati volontariamente da una popolazione di dimensione non nota, non può essere effettuata una stima sulla frequenza.

Patologie dell'occhio

Non nota: iridociclite (uveite anteriore), prurito palpebrale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: reazioni cutanee incluso eritema, edema della faccia, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione

Popolazione pediatrica

Nei neonati e nei bambini piccoli trattati con brimonidina nell'ambito del trattamento medico del glaucoma congenito sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio da brimonidina, quali perdita di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria e apnea (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio di fase 3 della durata di 3 mesi in bambini di età compresa tra 2 e 7 anni con glaucoma non adeguatamente controllato da beta-bloccanti è stata osservata un'alta prevalenza di sonnolenza (55%) con l'uso di brimonidina come trattamento aggiuntivo. Nell'8% dei bambini questa manifestazione era di entità grave, e nel 13% ha richiesto interruzione del trattamento. L'incidenza della sonnolenza diminuiva con l'aumentare dell'età, essendo minore nel gruppo di almeno 7 anni di età (25%), ma era maggiormente influenzata dal peso corporeo, manifestandosi più frequentemente nei bambini con peso corporeo ≤ 20 kg (63%) rispetto a quelli con peso corporeo >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.

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio orale con altri alfa-2-agonisti che hanno provocato sintomi come ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria e convulsioni.

Popolazione pediatrica

Sono state pubblicate o riportate segnalazioni di gravi eventi avversi a seguito di ingestione involontaria di brimonidina, 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica recettori alfa-2: simpaticomimetici per la terapia del glaucoma
Codice ATC: S01EA05.

La brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici, ed è 1000 volte più selettiva nei confronti dei recettori alfa-2 rispetto ai recettori alfa-1. Questa selettività recettoriale comporta assenza di midriasi e di vasocostrizione a livello dei microvasi associate a xenotrapianti di retina umana.

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

Sono disponibili dati limitati relativi a pazienti con asma bronchiale i quali non hanno manifestato reazioni avverse.

L'attività della brimonidina insorge rapidamente, con l'effetto ipotensivo oculare massimo rilevabile due ore dopo l'instillazione. In due studi della durata di un anno, la brimonidina ha determinato una riduzione della PIO rispetto ai valori medi di circa 4-6 mm Hg.

Gli studi fluorofotometrici negli animali e nell'uomo suggeriscono che la brimonidina tartrato possieda un duplice meccanismo d'azione. Si ritiene che la brimonidina diminuisca la PIO riducendo la formazione di umore aqueo e aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che la brimonidina è efficace in associazione con beta-bloccanti topici. Studi a breve termine inoltre suggeriscono che la brimonidina ha un effetto additivo clinicamente rilevante quando viene somministrata 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% due volte al giorno per 10 giorni, le concentrazioni plasmatiche risultavano basse (C_{max} media 0,06 ng/ml). È stato rilevato un lieve accumulo nel sangue dopo instillazioni ripetute (2 volte al giorno per 10 giorni). L'area sotto la curva concentrazione - tempo nel plasma in 12 ore allo stato stazionario ($AUC_{0-12 h}$) era 0,31 ng·ora/ml, in confronto al valore osservato dopo la prima dose, pari a 0,23 ng·ora/ml. Nell'uomo, l'emivita apparente media rilevata dopo somministrazione topica nella circolazione sistemica era di circa 3 ore.

Il legame con le proteine plasmatiche della brimonidina dopo somministrazione topica nell'uomo è del 29%.

La brimonidina si lega, *in vitro* e *in vivo*, alla melanina presente nei tessuti oculari in maniera reversibile. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le

concentrazioni di brimonidina nell'iride, nel corpo ciliare e nella coroide-retina risultavano da 3 a 17 volte superiori rispetto alle concentrazioni riscontrate dopo dose singola. 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 dei pazienti trattati con brimonidina per un periodo fino a un anno, non sono state osservate reazioni oculari avverse significative; inoltre, in uno studio di sicurezza oculare della durata di un anno in scimmie trattate con una dose 4 volte superiore a quella raccomandata per la brimonidina tartrato, non è stata osservata 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 è stata osservata sostanza immodificata nelle urine. Studi in vitro, effettuati su fegato di animale e di uomo, indicano che il metabolismo è mediato largamente dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Pertanto, l'eliminazione sistemica sembra coinvolgere principalmente il metabolismo epatico.

Profilo cinetico:

Non è stata osservata una deviazione rilevante dalla proporzionalità alla dose per C_{max} plasmatica e AUC dopo una singola dose topica di 0,08%, 0,2% e 0,5%.

b) Caratteristiche cinetiche nei pazienti

Caratteristiche cinetiche nei pazienti anziani:

Nei pazienti anziani (soggetti dai 65 anni in su) la C_{max} , l'AUC, e l'emivita apparente della brimonidina dopo dose singola sono simili rispetto a quelle dei giovani adulti, indicando così che il suo assorbimento e l'eliminazione sistemica non sono influenzati dall'età.

Sulla base dei dati provenienti da uno studio clinico di 3 mesi, che includeva pazienti anziani, la concentrazione sistemica della 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 sicurezza farmacologica, tossicità per 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 la correzione del pH)

Sodio idrossido (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Prima della prima apertura: 3 anni

Dopo la prima apertura: usare entro 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml o 10 ml di soluzione contenuta in flaconi per gocce bianchi in polietilene a bassa densità (LDPE) con contagocce trasparente (35 microlitri) in polietilene a bassa densità (LDPE) e tappo bianco in polietilene ad alta densità (HDPE).

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 e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, 89079 Ulm (Germania)

Concessionario per la vendita

Teva Italia S.r.l. - Milano

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

2 mg/ml collirio soluzione 1 flacone LDPE da 5 ml - AIC n. 038671018

2 mg/ml collirio soluzione 3 flaconi LDPE da 5 ml - AIC n. 038671020

2 mg/ml collirio soluzione 6 flaconi LDPE da 5 ml - AIC n. 038671032

2 mg/ml collirio soluzione 1 flacone LDPE da 10 ml - AIC n. 038671044

2 mg/ml collirio soluzione 3 flaconi LDPE da 10 ml - AIC n. 038671057

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 aprile 2009

Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco