

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRIMONIDINA EG 2 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: Benzalconio cloruro 0,05 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione chiara leggermente giallo-verdognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) elevata nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o da ipertensione oculare.

- Come terapia singola nei pazienti per cui è controindicata la terapia topica con beta-bloccanti.
- Come terapia integrativa ad altri farmaci per l'abbassamento della pressione intraoculare qualora l'obiettivo di riduzione della PIO non sia stato 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/negli occhi affetto/i due volte al giorno a distanza di circa 12 ore. Per l'uso negli anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Come per tutti i colliri, al fine di ridurre il possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale all'angolo palpebrale mediale (occlusione puntuale) per un minuto. Questa operazione deve essere eseguita immediatamente dopo aver instillato ciascuna goccia.

Se si deve usare più di un farmaco oftalmico topico, i diversi farmaci devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti.

Utilizzo in caso di compromissione delle funzioni renale ed epatica

La brimonidina non è stata studiata in pazienti con compromissione delle funzioni renale ed epatica (vedere paragrafo 4.4).

Utilizzo in soggetti pediatrici

Non è stato eseguito alcuno studio clinico su soggetti adolescenti (da 12 a 17 anni).

L'uso della brimonidina non è consigliato nei bambini di età inferiore a 12 anni ed è controindicato nei neonati e nei bambini (età inferiore a 2 anni) (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 4.9). È noto che si possano verificare gravi reazioni avverse nei neonati. La sicurezza e l'efficacia della brimonidina non sono state dimostrate nei bambini.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a un qualunque eccipiente
- Neonati e bambini (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoaminossidasi (MAO) e pazienti in cura con antidepressivi che influiscono sulla trasmissione noradrenergica (ad esempio antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I bambini di età pari o superiore a 2 anni, in particolare quelli tra 2 e 7 anni e/o di peso ≤ 20 Kg, devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente a causa dell'elevata e grave incidenza di sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti con patologie cardiovascolari gravi o instabili e non controllate.

Nel corso di studi clinici, alcuni pazienti (12.7%) hanno sviluppato una reazione oculare di tipo allergico alla brimonidina (per ulteriori dettagli vedere paragrafo 4.8). Se si osservano reazioni allergiche il trattamento con la brimonidina deve essere interrotto.

Con la brimonidina sono state riportate reazioni ritardate di ipersensibilità oculare, alcune delle quali segnalate per essere associate ad un aumento della PIO.

La brimonidina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangiite obliterante.

La brimonidina non è stata studiata nei pazienti affetti con insufficienza epatica o renale; il trattamento di tali pazienti deve pertanto essere effettuato con cautela.

Il conservante contenuto in Brimonidina EG 2 mg/ml collirio, soluzione, 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 applicarle di nuovo. È noto che il benzalconio cloruro scolorisce le lenti a contatto morbide.

4.5. Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

La brimonidina è controindicata in pazienti in terapia con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) ed in pazienti che assumono antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (ad esempio antidepressivi triciclici e mianserina), (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione farmacologica con la brimonidina, deve essere presa in considerazione la possibilità che l'assunzione concomitante con agenti depressivi del Sistema Nervoso Centrale (alcool, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici) possa provocare un effetto additivo o potenziante.

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo la somministrazione della brimonidina. Si raccomanda tuttavia cautela nei pazienti che assumono medicinali in grado di alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti per esempio 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 nel caso dell'uso concomitante di medicinali quali antiipertensivi e/o glicosidi cardiaci con la brimonidina.

Si raccomanda inoltre cautela all'inizio (o all'atto di ogni eventuale variazione della dose) 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 (per esempio isoprenalina, prazosina).

4.6. Gravidanza e allattamento

Non è stata dimostrata la sicurezza di utilizzo durante la gravidanza umana. In studi su animali, la brimonidina tartrato non ha provocato effetti teratogeni. Nei conigli la brimonidina tartrato, a livelli plasmatici più elevati di quelli raggiunti durante la terapia nell'uomo, ha mostrato di provocare un aumento di perdita preimpianto e della riduzione postnatale della crescita. La brimonidina deve essere utilizzata durante la gravidanza soltanto nel caso in cui il beneficio potenziale per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Non è noto se la brimonidina sia escreta nel latte umano. Il composto è escreto nel latte dei topi in fase di allattamento. La brimonidina non deve essere utilizzata nelle donne in fase di allattamento di bambini.

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

La brimonidina esercita un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari.

La brimonidina può causare stanchezza e/o sonnolenza, effetti che possono compromettere la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. La brimonidina può causare offuscamento e/o anomalie della vista, effetti che possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, specialmente di notte o in condizioni di scarsa illuminazione. Il paziente deve attendere fino a che questi sintomi siano risolti prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state secchezza delle fauci, iperemia oculare e bruciore/punture agli occhi, tutti questi effetti si sono verificati nel 22-25% dei pazienti. In genere sono di natura transitoria e di solito non sono gravi al punto da richiedere l'interruzione del trattamento.

Durante gli studi clinici, nel 12,7% dei pazienti si sono verificati sintomi di reazioni allergiche oculari (che nell'11,5% dei casi hanno determinato la sospensione della terapia) con insorgenza tra il 3° e il 9° mese nella maggior parte dei pazienti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità. Al fine di classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati sono state utilizzate le seguenti terminologie:

Molto comune	($\geq 1/10$);
Comune	($\geq 1/100$, $<1/10$);
Non comune	($\geq 1/1.000$, $<1/100$);
Raro	($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$);
Molto raro	($< 1/10.000$);
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie cardiache

Non comune: - palpitazioni/aritmia (comprese bradicardia e tachicardia)

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: - cefalea
- sonnolenza
Comune: - capogiri
- alterazioni del gusto
Molto raro: - sincope

Patologie dell'occhio

Molto comune: - irritazione oculare, incluse reazioni allergiche (iperemia, bruciore e dolore, prurito, sensazione di presenza di un corpo estraneo, follicoli congiuntivali),
- offuscamento della vista
- blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, reazione oculare allergica e congiuntivite follicolare
Comune: - irritazione locale (iperemia ed edema della palpebra, 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

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate nella pratica clinica durante il periodo post-marketing della brimonidina. Poiché sono state segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni sconosciute, la frequenza non può essere valutata.

Patologie dell'occhio

Non nota: - iridociclite (uveite anteriore)
- prurito alla palpebra

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: - reazioni cutanee compresi eritema, edema facciale, prurito, rash e vasodilatazione

Nei casi in cui la brimonidina sia stata utilizzata come parte del trattamento medico del glaucoma congenito, nei neonati e nei bambini che avevano ricevuto la brimonidina sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio da brimonidina, come 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 condotto su bambini di età compresa tra 2 e 7 anni con glaucoma non adeguatamente controllato dai beta-bloccanti, dove veniva impiegata la brimonidina come terapia aggiuntiva, è stata segnalata un'elevata prevalenza di sonnolenza (55%). Nell'8% dei bambini quest'ultima si è manifestata in forma grave e nel 13% dei casi ha determinato la sospensione del trattamento. L'incidenza della sonnolenza è diminuita con l'aumentare dell'età, raggiungendo il minimo nel gruppo di età di 7 anni (25%), ma è stata maggiormente influenzata dal peso, verificandosi più frequentemente nei bambini che pesavano ≤ 20 kg (63%) rispetto a quelli che pesavano oltre 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):

In questi casi, gli eventi riportati sono stati generalmente quelli già elencati come reazioni avverse.

Sovradosaggio sistemico dovuto a ingestione accidentale (adulti):

Ci sono informazioni molto limitate per quanto riguarda l'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti. L'unico evento avverso segnalato fino ad oggi è stato l'ipotensione. È stato riferito che l'episodio ipotensivo è stato seguito da ipertensione di rimbalzo.

Il trattamento di un sovradosaggio orale comprende una terapia sintomatica e di supporto; deve essere mantenuta la pervietà delle vie aeree del paziente.

È stato segnalato che il sovradosaggio orale di altri alfa-2-antagonisti provoca sintomi come ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria e convulsioni.

Popolazione pediatrica

Sono stati pubblicati o segnalati casi di effetti avversi gravi dovuti all'ingestione accidentale di brimonidina da parte di soggetti pediatrici. I soggetti hanno sperimentato sintomi di depressione del SNC, in genere coma o riduzione del livello di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotonia, bradicardia, ipotermia, pallore, depressione respiratoria e apnea, per i quali si è resa necessaria l'istituzione di una terapia intensiva con intubazione, quando indicato. Tutti i soggetti si sono completamente ristabiliti, in genere entro 6-24 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: simpaticomimetici nella terapia del glaucoma

Codice ATC: S01E A 05.

La brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici 1000 volte più selettivo per i recettori alfa-2 rispetto agli alfa-1.

Questa selettività ha come risultato l'assenza di midriasi e di vasocostrizione dei microvasi associati allo xenotrapianto di retina umana.

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

Sono a disposizione dati limitati relativi a pazienti affetti da asma bronchiale, i quali non mostrano effetti indesiderati.

L'inizio dell'azione della brimonidina è rapido, con l'effetto di ipotensione oculare massimo rilevato due ore dopo la somministrazione. In due studi della durata di un anno la brimonidina ha abbassato i livelli di PIO di una media pari a circa 4-6 mmHg.

Studi fluorofotometrici condotti su animali e umani suggeriscono che brimonidina tartrato possiede un duplice meccanismo d'azione. Si ritiene che la brimonidina possa abbassare la PIO riducendo la formazione di umore acqueo e aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che la brimonidina è efficace in associazione con i beta-bloccanti topici. Studi a più breve termine suggeriscono inoltre che la brimonidina ha un effetto aggiuntivo clinicamente rilevante in associazione con il travoprost (6 settimane) e il latanoprost (3 mesi).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali

Dopo la somministrazione oculare di una soluzione allo 0,2% due volte al giorno per 10 giorni, le concentrazioni plasmatiche erano basse (C_{max} media di 0,06 ng/ml). C'è stato un lieve accumulo nel sangue dopo instillazioni ripetute (2 volte al giorno per 10 giorni). L'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo a 12 ore allo stato stazionario (AUC 0-12h) era 0,31 ng-hr/ml, rispetto agli 0,23 ng-hr/ml successivamente alla prima dose. L'emivita media apparente nella circolazione sistemica era approssimativamente di 3 ore negli umani successivamente alla somministrazione topica.

Il legame della brimonidina alle proteine plasmatiche dopo somministrazione topica nell'uomo è stato di circa il 29%.

La brimonidina si lega reversibilmente alla melanina nei tessuti oculari in vitro e in vivo. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le concentrazioni della brimonidina nell'iride, nel corpo ciliare e nella coroide della retina erano tra 3 e 17 volte superiori a quelle dopo una dose singola. Non si verifica accumulo in assenza di melanina.

L'importanza del legame con la melanina nell'uomo non è chiara. In ogni caso durante l'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con brimonidina per un periodo fino a un anno, non è stata rilevata alcuna reazione oculare avversa significativa, né si è osservata una significativa tossicità oculare durante uno studio di sicurezza oculare di un anno condotto sulle scimmie trattate con 4 volte la dose raccomandata di brimonidina tartrato.

In seguito alla somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina viene bene assorbita ed eliminata rapidamente. La maggior parte della dose (all'incirca il 75% della dose) era escreta sotto forma di metaboliti nell'urina entro cinque giorni; non si è trovato farmaco immodificato nell'urina. Studi in vitro effettuati su fegato di animali e umano indicano che il metabolismo è mediato in gran parte dall'aldeide

ossidasi e dal citocromo P450. Quindi l'eliminazione sistemica pare essere rappresentata principalmente dal metabolismo epatico.

Profilo cinetico:

Non si è osservata alcuna deviazione di grande entità 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 nei pazienti

Caratteristiche nei pazienti anziani:

Negli anziani (soggetti da 65 anni in su) la C_{max} , l'AUC, e l'emivita apparente della brimonidina dopo una dose singola sono simili rispetto a quelle dei giovani adulti, il che indica che l'assorbimento e l'eliminazione sistemica non sono condizionati dall'età.

In base ai dati di uno studio clinico di 3 mesi, il quale includeva anche pazienti anziani, la concentrazione sistemica di brimonidina era molto bassa.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo in base a studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità per la riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Polivinile alcool
Sodio cloruro
Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Acqua depurata
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Prima della prima apertura: 4 anni

Dopo la prima apertura: utilizzare entro 28 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

5 ml o 10 ml di soluzione in flacone contagocce in polietilene bianco a bassa densità (LDPE) con un contagocce in polietilene trasparente a bassa densità (LDPE) (approssimativamente 35 microlitri) e un coperchio per il contagocce.

Confezioni: 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 3 x 5 ml, 5 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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRIMONIDINA EG 2 mg/ml collirio, soluzione, 1 flacone da 5 ml	AIC n. 038644011
BRIMONIDINA EG 2 mg/ml collirio, soluzione, 3 flaconi da 5 ml	AIC n. 038644023
BRIMONIDINA EG 2 mg/ml collirio, soluzione, 6 flaconi da 5 ml	AIC n. 038644035
BRIMONIDINA EG 2 mg/ml collirio, soluzione, 1 flacone da 10 ml	AIC n. 038644047
BRIMONIDINA EG 2 mg/ml collirio, soluzione, 3 flaconi da 10 ml	AIC n. 038644050

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Aprile 2009 / 24 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco