RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimonidina Sandoz GmbH 2 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 2 mg di brimonidina tartrato (equivalenti a 1,3 mg/ml di brimonidina base).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione limpida, da incolore a giallognola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- In monoterapia nei pazienti per i quali sia controindicata una terapia topica con beta-bloccanti.
- Come terapia aggiuntiva ad altri medicinali che riducono la pressione intraoculare quando non si ottenga la PIO desiderata con un singolo agente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è una goccia di Brimonidina Sandoz GmbH nel/negli occhio/i interessato/i due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. Nei pazienti 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 al canto mediale (occlusione puntale) per un minuto. Questo deve essere eseguito immediatamente dopo l'applicazione di ciascuna goccia di collirio.

In caso di somministrazione concomitante di altri prodotti oftalmici topici, questi devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati condotti studi sull'uso di brimonidina nei pazienti con compromissione epatica o danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Non sono stati effettuati studi clinici negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni d'età).
L'uso della brimonidina non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni ed è controinidicato nei neonati e nei bambini (al di sotto dei 2 anni d'età) (vedere paragrafo 4.3, paragrafo 4.4 e paragrafo 4.9). Reazioni avverse gravi possono verificarsi nei neonati. La sicurezza e l'efficacia della brimonidina non sono state dimostrate nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Neonati e infanti
- Ipersensibilità a brimonidina tartrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Trattamento concomitante con inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO)
- Trattamento concomitante con antidepressivi che influenzano la trasmissione noradrenergica (per esempio antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Nel corso di studi clinici alcuni pazienti (12,7%) hanno sviluppato una reazione oculare di tipo allergico (per ulteriori dettagli vedere paragrafo 4.8). Se si osservano reazioni allergiche, il trattamento con Brimonidina Sandoz GmbH deve essere interrotto.

Brimonidina Sandoz GmbH deve essere usata con cautela nei pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangite obliterante.

Brimonidina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica o danno renale; il trattamento di questi pazienti deve pertanto essere effettuato con cautela.

I bambini di età pari o superiore ai 2 anni, specialmente quelli tra i 2 e i 7 anni d'età e/o di peso < 20 kg, devono essere trattati con cautela e monitorati attentamente a causa dell'alta incidenza di sonnolenza (vedere paragrafo 4.8)

Rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione. Attendere almeno 15 minuti prima di applicarle di nuovo. È nota l'azione decolorante del medicinale nei confronti delle lenti a contatto morbide.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il conservante contenuto in Brimonidina Sandoz GmbH, benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione farmacologica con brimonidina, deve essere presa in considerazione la possibilità che l'assunzione concomitante con agenti depressivi del sistema nervoso centrale (alcol, 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 di brimonidina. Si raccomanda tuttavia cautela nei pazienti che assumono farmaci in grado di alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti (per esempio clorpromazina, metilfenidato, reserpina).

In seguito all'applicazione di 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 antipertensivi e/o glicosidi cardiaci con 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

Gravidanza
La sicurezza dell'uso in gravidanza non è stata dimostrata nell'uomo. Negli studi sugli animali, la brimonidina tartrato non ha causato effetti teratogeni. La brimonidina tartrato, a livelli plasmatici superiori rispetto a quelli ottenuti durante la terapia nell'uomo, ha causato nei conigli un aumento delle perdite pre-impianto e una riduzione della crescita postnatale. La brimodina deve essere usata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale per la madre supera il rischio potenziale per il feto.

Allattamento
Non è noto se la brimonidina passi nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione della brimonidina nel latte materno dei ratti. Brimonidina Sandoz GmbH non deve essere utilizzato dalle donne che allattano al seno.

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

Brimonidina può provocare affaticamento e/o sonnolenza, che potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Può anche causare anomalie e/o offuscamento della vista, che possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, specialmente di notte o in condizioni di illuminazione scarsa. Il

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

paziente deve aspettare che questi sintomi si siano risolti prima di guidare o usare macchianri.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state secchezza delle fauci, iperemia oculare e bruciore/dolore, tutti verificatesi nel 22-25% dei pazienti. In genere sono di natura transitoria e generalmente 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 ha determinato il ritiro) con insorgenza tra il 3° e il 9° mese nella maggior parte dei pazienti.

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità. Per classificare la frequenza degli effetti indesiderati è stata usata la seguente terminologia: Molto Comune: (≥1 /10); Comune (≥1/100 a <1/10); Non comune (≥1/1.000 a <1/100); Raro (≥1/10.000 a <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: (≥1/1.000, <1/100)*	- Reazioni allergiche sistemiche
Disturbi psichiatrici	*Non comune: (≥1/1.000, <1/100)*	- Depressione
	Molto Raro: (<1/10.000)	- Insonnia
Patologie dei sistema nervoso	*Molto Comune: (≥1 /10)*	- Mal di testa - Sonnolenza
	Comune: (≥1/100, <1/10)	- Capogiri - Alterazioni del gusto
	Molto Raro: (<1/10.000)	- Sincope
Patologie dell'occhio	*Molto Comune: (≥1 /10)*	- Irritazione oculare, comprese reazioni allergiche (iperemia, bruciore e dolore, prurito, sensazione di presenza di un corpo estraneo, follicoli congiuntivali) - Offuscamento della vista
	Comune: (≥1/100, <1/10)	- Irritazione locale (iperemia ed edema della palpebra, blefarite,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		edema e secrezione congiuntivale, dolore oculare e lacrimazione). - Fotofobia - Erosione e colorazione corneale - Secchezza oculare - Sbiancamento congiuntivale - Visione alterata - Congiuntivite
	Molto Raro: *(<1/10.000)*	- Irite (uveite anteriore) - Miosi
Patologie cardiache	*Non comune:* *(≥1/1.000, <1/100)*	- Palpitazioni/aritmie (comprese bradicardia e tachicardia)
Patologie vascolari	*Molto Raro:* *(<1/10.000)*	- Ipertensione - Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	*Comune:* *(≥1/100, <1/10)*	- Sintomi delle vie respiratorie superiori
	Non comune: *(≥1/1.000, <1/100)*	- Secchezza nasale
	Raro: *(≥1/ 10.000, <1/1.000)*	- Dispnea
Patologie gastrointestinali	*Molto Comune:* *(≥1/10)*	- Secchezza delle fauci
	Comune: *(≥1/100, <1/10)*	- Sintomi gastrointestinali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	*Molto Comune:* *(≥1/10)*	- Affaticamento
	Comune: *(≥1/100, <1/10)*	- Astenia

Casi di sintomi da sovradosaggio di brimonidina come perdita di coscienza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi e apnea sono stati riportati in neonati e infanti 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 in bambini di età compresa tra i 2 e i 7 anni con glaucoma, non adeguatamente controllato con beta-

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

bloccanti, è stata riportata un'alta prevalenza di sonnolenza (55%) con la brimonidina come trattamento addizionale. Questa reazione era grave nell'8% dei bambini e ha portato all'interruzione del trattamente nel 13%. L'incidenza della sonnolenza diminuiva con l'aumentare dell'età, raggiungendo il livello minimo nel gruppo dei bambini di 7 anni d'età (25%), ma era maggiormente influenzata dal peso, presentandosi più frequentemente nei bambini di peso ≤20 kg (63%) rispetto a quelli con un peso >20 kg (25%) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio oftalmico
Non c'è esperienza negli adulti di un improbabile caso di un sovradosaggio per via oftalmica. Tuttavia, nei neonati e negli infanti che avevano ricevuto brimonidina collirio come parte del trattamento medico del glaucoma congenito sono stati riportati sintomi di sovradosaggio da brimonidina (inclusi perdita di coscienza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi e apnea).

Sovradosaggio sistemico dovuto ad ingestione accidentale
È stato segnalato un caso di ingestione accidentale di brimonidina collirio in un uomo adulto. Il paziente aveva ingerito circa 10 gocce. Ha sperimentato un episodio ipotensivo qualche ora dopo l'ingestione, seguito da ipertensione da *rebound* circa 8 ore dopo l'ingestione.

Sono stati pubblicati o riportati casi di reazioni avverse gravi dopo ingestione involontaria della brimonidina nei soggetti pediatrici. I soggetti hanno sperimentato sintomi di depressione del SNC, tipicamente coma temporaneo o bassi livelli di coscienza, ipotonia, bradicardia, ipotermia e apnea, e sono stati ricoverati in terapia intensiva e intubati quando necessario. Tutti i soggetti hanno dimostrato un completo recupero, solitamente in 6-24 ore.
E' stato riportato che il sovradosaggio orale di altri alfa-2-agonisti causa sintomi come ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria ecrisi convulsive. .

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: simpaticomimetici nella terapia del glaucoma.
Codice ATC: S01EA05.

Brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici 1000 volte più selettivo nei confronti dei recettori alfa-2 adrenergici rispetto ai recettori alfa-1 adrenergici. Questa selettività non causa midriasi né vasocostrizione a livello dei microvasi associata a xenotrapianto di retina umana.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

L'esperienza nei pazienti affetti da asma bronchiale è limitata, tuttavia questi non hanno manifestato eventi avversi.

Brimonidina collirio ha una rapida insorgenza d'azione, con l'effetto ipotensivo oculare di picco rilevabile dopo due ore dall'applicazione. Nel corso di due studi della durata di un anno, questi colliri hanno determinato una riduzione media dei valori della pressione intraoculare pari a circa 4-6 mmHg.

Studi di fluorofotometria condotti su animali e nell'uomo suggeriscono che brimonidina tartrato possieda un duplice meccanismo d'azione. Si ritiene che brimonidina diminuisca la pressione intraoculare riducendo la formazione di umore acqueo e aumentando il deflusso uveosclerale.

Gli studi clinici dimostrano che brimonidina è efficace in associazione con i beta-bloccanti topici. Studi a più breve termine mostrano inoltre che questo collirio ha un effetto aggiuntivo clinicamente significativo quando viene usato in associazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

a) Caratteristiche generali

In seguito alla somministrazione oculare di una soluzione allo 0,2% due volte al giorno per dieci giorni, le concentrazioni plasmatiche sono risultate basse (C_{max} media pari a 0,06 ng/ml). In seguito ad instillazioni multiple (2 volte al giorno per 10 giorni) è stato rilevato un lieve accumulo nel sangue. L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo in 12 ore allo *steady state* ($AUC_{0\text{-}12h}$) è stata pari a 0,31 ng·h/ml, rispetto al valore di 0,23 ng·h/ml rilevato dopo la prima dose. Nella circolazione sistemica l'emivita media apparente, rilevabile dopo somministrazione topica nell'uomo, è stata di 3 ore circa.

Nell'uomo il legame proteico di brimonidina nel plasma dopo somministrazione topica è stato di circa il 29%.

Brimonidina si lega in modo reversibile, *in vitro* e *in vivo*, alla melanina presente nei tessuti oculari. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le concentrazioni di 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. Tuttavia dall'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con brimonidina tartrato per un periodo fino a un anno, non sono state riscontrate reazioni avverse significative; inoltre, nel corso di uno studio per valutare la sicurezza oculare, della durata di 1 anno e condotto su scimmie trattate con circa 4 volte la dose di brimonidina tartrato raccomandata, non è stata riscontrata una tossicità oculare significativa.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In seguito alla somministrazione orale nell'uomo, brimonidina viene ben assorbita ed eliminata rapidamente. La maggior parte della dose somministrata (il 75% circa) viene escreta entro 5 giorni per via urinaria sotto forma di metaboliti; nelle urine non è stato ritrovato il farmaco immodificato. Studi *in vitro*, effettuati su fegato di animale e umano, indicano che il metabolismo è largamente mediato dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Sembra quindi che l'eliminazione sistemica avvenga principalmente a livello del metabolismo epatico.

In seguito a singole somministrazioni topiche di dosi pari a 0,08%, 0,2% e 0,5% non è stata osservata una deviazione rilevante dalla proporzionalità della dose per la C_{max} e l'AUC plasmatiche.

b) Caratteristiche nei pazienti

Caratteristiche nei pazienti anziani
In seguito alla somministrazione di una singola dose, la C_{max}, l'AUC e l'emivita apparente di brimonidina dei pazienti anziani (65 anni e oltre) risultano simili confrontate con quelle dei giovani adulti, indicando che l'assorbimento e l'eliminazione sistemica non variano con l'età.
Sulla base dei dati ottenuti nel corso di uno studio clinico di 3 mesi, che ha incluso pazienti anziani, l'esposizione sistemica a 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 a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Benzalconio cloruro
Alcol polivinilico
Sodio cloruro
Sodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
Prima dell'apertura: 2 anni.
Dopo la prima apertura: la stabilità chimica, fisica e microbiologica in uso è stata dimostrata per 28 giorni.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone sterile in plastica per prodotti oftalmici in polietilene di colore bianco opaco, con contagocce sterile in plastica e cappuccio sterile in polietilene: 5 ml x 1, 5 ml x 2 e 5 ml x 3.

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

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse 10 – 6250 Kundl (Austria)
Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

2 mg/ml collirio, soluzione 1 flacone da 5 ml con contagocce - AIC n. 039470012/M
2 mg/ml collirio, soluzione 2 flaconi da 5 ml con contagocce - AIC n. 039470024/M
2 mg/ml collirio, soluzione 3 flaconi da 5 ml con contagocce - AIC n. 039470036/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco