

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimonidina Mylan Generics 2 mg/ml collirio, soluzione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2,0 mg di brimonidina tartrato, equivalente a 1,3 mg di 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 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 la terapia topica con beta bloccanti
- Come terapia aggiuntiva ad altri farmaci che abbassano la pressione intraoculare quando l'obiettivo di riduzione della 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. Per l'uso negli anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose. Come per tutti i 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. Se si deve usare più di un farmaco oftalmico topico, i diversi farmaci devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti.

*Uso in caso di compromissione epatica e renale*

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

*Uso nei soggetti in età pediatrica*

Non sono stati condotti studi clinici negli adolescenti (12-17 anni)

La brimonidina non è raccomandata nei bambini al di sotto di 12 anni di età ed è controindicata nei neonati e nei bambini (con 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.
- Neonati e bambini (vedere paragrafo 4.8)
- Pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoaminossidasi (MAO) e nei pazienti trattati con antidepressivi che influiscono sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I bambini di 2 anni o più, specialmente quelli con età compresa tra 2 e 7 anni e /o di peso <20 kg devono essere trattati con attenzione e monitorati attentamente a causa dell'alta incidenza di sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

Va prestata particolare cautela nel trattamento dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari gravi o instabili e non controllate.

Negli studi clinici, alcuni pazienti (12,7%) hanno mostrato una reazione oculare di tipo allergico con la brimonidina (vedere paragrafo 4.8 per i dettagli). Qualora si verificassero reazioni allergiche, il trattamento con la brimonidina deve essere interrotto.

Reazioni ritardate di ipersensibilità oculare sono state riportate con la brimonidina, con alcuni casi riportati per essere associati ad un aumento della 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 brimonidina in pazienti con compromissione epatica o renale; si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti. Il conservante presente nella brimonidina, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione e attendere almeno 15 minuti prima di riapplicare le lenti negli occhi. È noto che le lenti a contatto morbide possono offuscarsi.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La brimonidina è controindicata in pazienti che ricevono la terapia con inibitori delle monoaminossidasi (MAO) ed in pazienti che assumono antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina), (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene con la brimonidina non siano stati condotti studi specifici sulle interazioni, bisogna tenere presente la possibilità di un effetto additivo o di potenziamento in associazione con i depressivi del SNC (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

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

In seguito ad applicazione di brimonidina, in alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni clinicamente non significative della pressione sanguigna. Si raccomanda pertanto cautela in caso di uso di farmaci, come gli antiipertensivi e/o i glicosidi cardioattivi in concomitanza con brimonidina. Si raccomanda inoltre cautela in caso di inizio (o variazione di dose) di un trattamento concomitante con un agente sistemico (indipendentemente dalla forma farmaceutica) che possa interagire con gli

agonisti  $\alpha$ -adrenergici o interferire con la loro attività come gli agonisti o gli antagonisti dei recettori adrenergici (es. isoprenalina, prazosina).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non è stata stabilita la sicurezza del prodotto durante la gravidanza umana. 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 della crescita post-natale. La brimonidina deve essere utilizzata in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Non è stato accertato se la brimonidina sia escreta nel latte umano. La sostanza viene escreta nel latte dei ratti in allattamento. 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 minore o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

La brimonidina può provocare senso di affaticamento e/o sonnolenza che possono compromettere la capacità di guidare o di usare o sull'uso di macchinari. La brimonidina può causare visione offuscata e/o anormale, il che può compromettere la capacità di guidare o usare macchinari, specie di notte o in condizioni di ridotta illuminazione.

Il paziente deve attendere fino a quando questi sintomi siano passati prima di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati.**

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono secchezza delle fauci, iperemia e bruciore/punture agli occhi, tutte osservate nel 22-25% dei pazienti. Essi sono di solito transitori e non comunemente di una severità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

Nelle sperimentazioni cliniche, si sono verificati sintomi di reazioni allergiche oculari nel 12,7% dei soggetti (causando la sospensione del farmaco nell'11,5% dei casi), con inizio tra 3 e 9 mesi nella maggior parte di questi pazienti .

Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Per classificare l'incidenza degli effetti indesiderati è stata usata la seguente terminologia:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ )

Comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

Non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ )

Rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ )

Molto rari ( $< 1/10.000$ ),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

#### *Patologie cardiache*

Non comuni: palpitazioni/aritmie (incluse bradicardia e tachicardia)

*Patologie del sistema nervoso*

Molto comuni: cefalea,  
sonnolenza  
Comuni: capogiri,  
alterazione del gusto  
Molto rare: sincope

*Patologie dell'occhio:*

Molto comuni: irritazione oculare (iperemia, bruciore e dolore, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli congiuntivali), visione appannata  
Blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, reazione allergica oculare, e congiuntivite follicolare.  
Comuni: irritazione locale (iperemia ed edema palpebrale, blefariti, edema e secrezione congiuntivale, dolore oculare e lacrimazione)  
fotofobia  
erosione e colorazione corneale  
secchezza oculare  
sbiancamento della congiuntiva  
visione anormale  
congiuntivite  
Molto rare: iriti  
miosi

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comuni: sintomi delle vie respiratorie superiori  
Non comuni: secchezza nasale  
Rari: dispnea

*Patologie gastrointestinali*

Molto comuni: secchezza delle fauci  
Comuni: sintomi gastrointestinali

*Patologie vascolari:*

Molto rari: ipertensione  
ipotensione

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comuni: affaticamento  
Comuni: astenia

*Disturbi del sistema immunitario*

Non comuni: reazioni allergiche sistemiche

*Disturbi psichiatrici*

Non comuni: depressione  
Molto rari: insonnia

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate con l'uso di brimonidina nella pratica clinica durante il periodo post-marketing. Poiché esse sono state segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione sconosciuta, la stima della classe di frequenza non può essere effettuata:

*Non nota:*

*Patologie dell'occhio:*

- iridociclite (uveite anteriore)
- prurito della palpebra

*Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo*

- Reazioni della pelle incluso eritema, edema facciale, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione

In casi in cui la brimonidina è stata utilizzata come parte del trattamento medico del glaucoma congenito sono stati segnalati sintomi da sovradosaggio di brimonidina come perdita di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria e apnea nei neonati e nei bambini sottoposti a trattamento con brimonidina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico di fase 3 della durata di 3 mesi in bambini tra 2-7 anni con glaucoma non adeguatamente controllato dai beta-bloccanti, è stata segnalata un'alta prevalenza di sonnolenza (55%) con l'uso di brimonidina come trattamento aggiuntivo. Nell'8% dei bambini, questa era grave e ha condotto all'interruzione del trattamento nel 13% dei soggetti. L'incidenza della sonnolenza è diminuita con l'aumentare dell'età, essendo minima nel gruppo di pazienti di 7 anni (25%), ma è più influenzata dal peso, presentandosi più frequentemente nei bambini con peso  $\leq 20$  kg (63%) rispetto a quelli con peso  $> 20$  kg (25%) (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

*Sovradosaggio oftalmico (adulti):*

In questi casi ricevuti, gli eventi segnalati sono stati generalmente quelli già indicati come reazioni avverse.

*Sovradosaggio sistemico in seguito ad ingestione accidentale (adulti):*

Ci sono informazioni molto limitate per quanto riguarda l'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti.

Il solo evento avverso riportato fino ad oggi è stato l'ipotensione. È stato riferito che l'episodio ipotensivo è stato seguito da un rebound ipertensivo.

Il trattamento di un sovradosaggio orale include una terapia di supporto e sintomatica; le vie respiratorie del paziente devono essere mantenute libere.

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

**Pazienti pediatrici**

Sono state pubblicate o riportate 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: Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma

Codice ATC: S01EA05.

La brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici, 1000 volte più selettivo per i recettori alfa-2 adrenergici rispetto agli alfa-1. Questa selettività recettoriale ha come risultato l'assenza di midriasi e di vasocostrizione a livello dei microvasi associati a xenotrapianto 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 nei pazienti con asma bronchiale, i quali non mostrano effetti indesiderati. L'attività della brimonidina inizia rapidamente con l'effetto ipotensivo oculare massimo rilevato due ore dopo la somministrazione. In due studi della durata di un anno, la brimonidina ha determinato una riduzione della PIO di una media pari a circa 4,6 mmHg.

Gli studi fluorofotometrici negli animali e nell'uomo suggeriscono che la brimonidina tartrato abbia un duplice meccanismo d'azione. Si ritiene che la brimonidina diminuisca la pressione intraoculare riducendo la formazione di umore acqueo e aumentando il deflusso uveosclerale. Studi clinici mostrano che la brimonidina è efficace in associazione con beta -bloccanti topici. Studi a più breve termine suggeriscono inoltre che la brimonidina ha un rilevante effetto clinico aggiuntivo 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 dieci giorni, le concentrazioni plasmatiche risultavano 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-tempo nel plasma in 12 ore in condizioni di equilibrio (AUC 0-12h) era 0,31 ng·h/ml, in confronto a 0,23 ng·h/ml dopo la prima dose. Dopo la somministrazione topica, l'emivita apparente media nella circolazione sistemica era circa 3 ore.

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-retina erano da 3 a 17 volte superiori rispetto alle concentrazioni dopo una singola dose. 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.

Dopo la somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita e rapidamente eliminata. La maggior parte della dose (circa il 75% della dose) viene escreta entro 5 giorni come metabolita

nell'urina; non si è trovato farmaco immodificato nelle urine. Studi in vitro, effettuati su fegato di animali e dell'uomo, indicano che il metabolismo è largamente mediato dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Dunque, sembra che l'eliminazione sistemica si svolga principalmente a livello del metabolismo epatico.

#### Profilo cinetico

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

#### *b) Caratteristiche nei pazienti*

##### Caratteristiche nei pazienti anziani

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

I dati ottenuti da uno studio clinico di 3 mesi, che includeva pazienti anziani, hanno mostrato che la concentrazione sistemica di brimonidina era molto bassa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro, polivinil alcool, sodio cloruro, sodio citrato, acido citrico monoidrato, acqua depurata, acido cloridrico (per aggiustare il pH), sodio idrossido (per aggiustare il 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 particolari condizioni di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Soluzione da 5 ml o 10 ml contenuta in flaconi bianchi in polietilene a bassa densità (LDPE) con contagocce in polietilene a bassa densità trasparente (LPDE) da 35 microlitri e con tappo bianco con contagocce in polietilene ad alta densità (HDPE).

Flaconi da 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml

1 x 10 ml, 3 x 10 ml, 6x10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Italia

#### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

2 mg/ml collirio soluzione 1 flacone LDPE da 5 ml AIC N. 038634010  
2 mg/ml collirio soluzione 3 flaconi LDPE da 5 ml AIC N. 038634022  
2 mg/ml collirio soluzione 6 flaconi LDPE da 5 ml AIC N. 038634034  
2 mg/ml collirio soluzione 1 flacone LDPE da 10 ml AIC N. 038634046  
2 mg/ml collirio soluzione 3 flaconi LDPE da 10 ml AIC N. 038634059

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**Aprile 2009**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**