RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN 2 mg/ml + 5 mg/ml collirio

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 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

Eccipienti con effetto noto
Contiene benzalconio cloruro 0,05 mg/ml e tampone fosfato 10,58 mg/ml.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione chiara di colore giallo tendente al verde.

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
Dosaggio raccomandato negli adulti (inclusi pazienti anziani)
La dose raccomandata è una goccia di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN 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 farmaci devono essere somministrati ad un intervallo di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Modo di somministrazione
Come per tutti i colliri, per ridurre il possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale al canto mediale (occlusione del puntino lacrimale) o di chiudere le palpebre per due minuti. Ciò deve essere effettuato immediatamente dopo l'instillazione di ogni goccia di collirio. Ciò può comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici e un aumento dell'attività locale.

Uso in caso di compromissione renale ed epatica
BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica o renale. È quindi necessario procedere con cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica:

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN è controindicato nei neonati e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.8, 4.9).
La sicurezza e l'efficacia di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN nei bambini e negli adolescenti (dai 2 ai 17 anni di età) non sono state dimostrate e, quindi, l'uso in questi soggetti non è raccomandato (vedere anche paragrafo 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattie da iperreattività delle vie aeree, inclusa asma bronchiale in atto o pregressa, broncopneumopatia cronica ostruttiva grave.
- 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 nei bambini (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 (es. antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica
Bambini di due anni e più di età, 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 e della gravità della sonnolenza. La sicurezza e l'efficacia di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN nei bambini e negli adolescenti (dai 2 ai 17 anni di età) non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

Negli studi clinici, alcuni pazienti hanno riportato reazioni di allergia oculare (congiuntive allergica e blefarite allergica) dopo il trattamento con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN.
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 3,1% dei pazienti. La blefarite allergica non è stata comunemente riportata (<1%). In caso di reazioni allergiche si deve interrompere l'uso di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN.

Sono state riportate reazioni ritardate di ipersensibilità oculare a seguito di assunzione di soluzione oftalmica di brimonidina tartrato 0,2%, con alcune di queste segnalazioni associate ad un aumento della PIO.
Come altri agenti oftalmici per uso topico, BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN può essere assorbito a livello sistemico. Non è stato osservato alcun incremento dell'assorbimento sistemico dei singoli principi attivi. A causa della componente beta-adrenergica, il timololo, può verificarsi lo stesso tipo di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari e altre reazioni avverse di quelle che si verificano con i beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di reazioni avverse 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.

Patologie cardiache
Dopo somministrazione di timololo sono state riportate reazioni avverse di natura cardiaca e, raramente, morte in associazione ad insufficienza cardiaca. 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 considerata la terapia con altri principi attivi. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati per i segni di peggioramento di queste patologie e di eventi avversi.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

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 (cioè forme avanzate del fenomeno di Raynaud o della sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie
In seguito alla somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici sono state segnalate reazioni respiratorie, incluso il decesso per broncospasmo in pazienti asmatici.
BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN deve essere usato con cautela, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve/moderata (BPCO) e solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio.

Ipoglicemia/diabete
I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o nei pazienti con diabete instabile, dal momento che i beta- bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia acuta.

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

BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN deve essere usato con cautela nei 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 positiva 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 riportato il distacco della coroide con la somministrazione di terapie che riducono la produzione di umore acqueo (es. timololo, acetazolamide) dopo procedure di chirurgia filtrante.

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

Il conservante presente in BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare. Le lenti a contatto devono essere tolte prima dell'instillazione e possono essere nuovamente applicate dopo almeno 15 minuti.
È noto che il benzalconio cloruro può opacizzare le lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN non è stato studiato nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con la combinazione fissa di brimonidina e timololo. Sebbene non siano stati condotti studi specifici relativi alle interazioni con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN, bisogna tuttavia tenere presente la possibilità di effetti additivi o di potenziamento quando somministrato in associazione a sostanze che deprimono il SNC (alcool, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

La somministrazione contemporanea di soluzioni oftalmiche di beta-bloccanti e bloccanti orali dei canali del calcio, agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici o guanetidina può comportare effetti additivi, quali ipotensione e/o bradicardia marcata. Inoltre, 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 E TIMOLOLO MYLAN insieme agli antipertensivi sistemici.

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina). I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici e mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

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

Durante il trattamento contemporaneo con inibitori di CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo, è stato segnalato il potenziamento del blocco sistemico dei recettori beta (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); pertanto, l'anestesista deve essere informato se il paziente è in trattamento con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN.

Si raccomanda cautela in caso di trattamento con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN insieme a mezzi di contrasto a base di iodio o con 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 E TIMOLOLO MYLAN. Si raccomanda tuttavia cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti (es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina).

Si raccomanda inoltre 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 alfa-adrenergici o interferire con la loro attività, ovvero gli agonisti o gli antagonisti dei recettori adrenergici (es. isoprenalina, prazosin).

Anche se non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni farmacologiche di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN, va tenuto conto della possibilità teorica di un effetto additivo di riduzione della PIO con prostamidi, prostaglandine, inibitori dell'anidrasi carbonica e pilocarpina.

La somministrazione di brimonidina è controindicata in pazienti già in terapia con inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) e in pazienti in terapia con antidepressivi che hanno un effetto sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina) (vedere paragrafo 4.3). I pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

che sono stati in terapia con gli inibitori delle MAO debbono aspettare 14 giorni dopo l'interruzione prima di cominciare il trattamento con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati sull'uso dell'associazione fissa di brimonidina/timololo in donne in gravidanza. BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

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

Timololo
Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva a dosi significativamente più elevate rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica (vedere paragrafo 5.3).

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 blocco dei recettori beta (es. bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) quando i beta-bloccanti venivano somministrati alla madre fino al parto. In caso di somministrazione di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN in gravidanza fino al momento del parto, il neonato deve essere monitorato accuratamente durante i primi giorni di vita.

Allattamento
Brimonidina tartrato
Non è noto se la brimonidina sia escreta nel latte umano ma è escreta nel latte dei ratti.

Timololo
I beta-bloccanti vengono escreti nel latte umano. 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 nel neonato. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN 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 E TIMOLOLO MYLAN ha una scarsa influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN può causare un annebbiamento temporaneo della vista, disturbi visivi, senso di affaticamento e/o sonnolenza che possono influire sulla capacità di guida 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) segnalate con maggiore frequenza sono state l'iperemia congiuntivale (nel 15% circa dei pazienti) e la sensazione di bruciore all'occhio (nell'11% circa dei pazienti). Nella maggior parte di questi casi gli effetti sono stati di lieve entità, con percentuali di sospensione limitate, rispettivamente, al 3,4% e allo 0,5%.

Durante gli studi clinici con brimonidina/timololo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco e sono classificate in base alla classe di ordine di sistema e utilizzando la frequenza seguente:

Molto comune: ≥1/10

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Comune: ≥1/100, <1/10
Non comune: ≥1/1.000, <1/100
Raro: ≥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 dell'occhio
Molto comune: iperemia congiuntivale, bruciore.
Comune: sensazione di puntura nell'occhio, congiuntivite allergica, erosione corneale, cheratite puntata superficiale, prurito oculare, follicolosi congiuntivale, disturbi della vista, blefarite, epifora, secchezza oculare, secrezione oculare, dolore all'occhio, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo.
Non comune: riduzione dell'acuità visiva, edema congiuntivale, congiuntivite follicolare, blefarite allergica, congiuntivite, mosche volanti, astenopia, fotofobia, ipertrofia papillare, dolore palpebrale, pallore congiuntivale, edema corneale, infiltrati corneali, distacco del vitreo.

Disturbi psichiatrici
Comune: depressione

Patologie del sistema nervoso
Comune: sonnolenza, cefalea.
Non comune: capogiri, sincope.

Patologie cardiache
Non comune: insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni.

Patologie vascolari
Comune: ipertensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: rinite, secchezza nasale.

Patologie gastrointestinali
Comune: bocca secca.
Non comune: alterazione del gusto, nausea, diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: edema palpebrale, prurito palpebrale, eritema palpebrale.
Non comune: dermatite allergica da contatto

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: astenia

A partire dalla commercializzazione di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Patologie dell'occhio
Non nota: visione offuscata

Patologie cardiache
Non nota: aritmia, bradicardia, tachicardia

Patologie vascolari
Non nota: ipotensione

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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 nota: eritema facciale

Altri eventi avversi sono stati osservati con uno dei componenti e possono quindi verificarsi anche con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN:

Brimonidina

Patologie dell'occhio: irite, iridociclite (uveite anteriore), miosi

Disturbi psichiatrici: insonnia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: sintomi a carico delle alte vie respiratorie, dispnea

Patologie gastrointestinali: sintomi gastrointestinali

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni cutanee incluso eritema, edema facciale, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione

Nei casi in cui la brimonidina sia stata utilizzata nell'ambito del trattamento medico del glaucoma congenito, sono stati riportati, nei neonati e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) trattati con brimonidina, sintomi di sovradosaggio da brimonidina, come perdita dello stato di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria ed apnea (vedere paragrafo 4.3).
In bambini di due anni e più di età, specialmente quelli in età compresa tra 2 e 7 anni e/o con peso ≤20 Kg (vedere paragrafo 4.4) è stata riportata un'alta incidenza e gravità della sonnolenza.

Timololo

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN (brimonidina tartrato/timololo) viene assorbito nella circolazione sistemica. L'assorbimento del timololo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con i beta-bloccanti sistemici.

L'incidenza di reazioni avverse 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.

Di seguito sono elencate altre reazioni avverse osservate con i beta-bloccanti oftalmici e che possono eventualmente manifestarsi anche con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN:

Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzato e generalizzato, prurito, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: ipoglicemia

Disturbi psichiatrici: insonnia, incubi notturni, perdita di memoria, allucinazioni

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

Patologie dell'occhio: cheratite, distacco della coroide in seguito a chirurgia filtrante, (vedere paragrafo 4.4), ridotta sensibilità corneale, erosione corneale, ptosi, diplopia

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

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

Patologie vascolari: fenomeno di Raynaud, sensazione di freddo alle estremità

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

Patologie gastrointestinali: dispepsia, dolore addominale, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: alopecia, eruzione psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi, eruzione cutanea.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: affaticamento

Reazioni avverse riportate in colliri contenenti fosfati:

Casi di calcificazione della cornea sono stati riportati molto raramente in associazione con l'uso di colliri contenenti fosfato in alcuni pazienti con cornee danneggiate in modo significativo.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Rare segnalazioni di sovradosaggio con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN negli esseri umani non hanno mostrato alcun esito avverso. Il trattamento del sovradosaggio include una terapia di supporto sintomatica; devono essere mantenute libere le vie respiratorie del paziente.

Brimonidina
Sovradosaggio oftalmico (Adulti)
Nei casi ricevuti, gli eventi segnalati sono stati generalmente quelli già indicati come reazioni avverse.

Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale (Adulti)
Ci sono informazioni molto limitate sull'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 un rebound ipertensivo. Il sovradosaggio orale con altri alfa-2-agonisti ha 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 diverse segnalazioni di gravi eventi avversi a seguito di ingestione involontaria di brimonidina da parte di soggetti pediatrici. I soggetti avevano manifestato sintomi di depressione del sistema nervoso centrale, tipicamente coma temporaneo o basso livello di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotonia, bradicardia, ipotermia, pallore, depressione respiratoria ed apnea ed avevano richiesto, quando indicato, un ricovero in terapia intensiva con intubazione. Per tutti i soggetti è stato riportato un recupero completo entro 6-24 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Timololo
I sintomi di sovradosaggio da timololo per via sistemica includono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, cefalea, capogiri e arresto cardiaco. Uno studio condotto su alcuni pazienti ha dimostrato che il timololo non viene dializzato rapidamente.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftamologici – Preparati antiglaucoma e miotici - agenti beta-bloccanti - timololo, associazioni
Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione
BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN è composto da 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. BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN agisce rapidamente.

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 il principio attivo non causi 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 beta-1 e beta-2 ed è privo di significativa attività simpaticomimetica intrinseca, come pure di effetto sedativo diretto a livello del miocardio o azione anestetica locale (stabilizzante di membrana). Il timololo abbassa la PIO diminuendo la produzione dell'umore acqueo. L'esatto meccanismo d'azione non è stato stabilito chiaramente ma è probabile l'inibizione dell'aumentata sintesi di AMP ciclico causata da stimolazione beta-adrenergica endogena.

Efficacia clinica
In tre studi clinici controllati, in doppio cieco, BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN (due volte al giorno) ha portato a 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 BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN (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, si può dimostrare una diminuzione aggiuntiva significativa della PIO solamente in confronto con brimonidina ma non con timololo, anche se si nota un andamento positivo e superiorità in tutte le altre analisi di controllo predeterminate nel tempo.
Raccogliendo ed analizzando insieme i dati degli altri due studi clinici, la superiorità statistica nei confronti del timololo viene rilevata in tutte le misurazioni.

Inoltre, l'entità della riduzione di PIO ottenuta con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN è stata costantemente non inferiore a quella ottenuta con la terapia di associazione brimonidina e timololo (entrambi due volte al giorno).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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

Studi in doppio cieco hanno dimostrato che l'abbassamento della PIO ottenuto con BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN si mantiene fino a 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN
Le concentrazioni plasmatiche di brimonidina e timololo sono state determinate in uno studio in crossover e confrontando i trattamenti con le monoterapie e BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN in volontari sani. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nelle AUC della brimonidina o del timololo confrontando BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN e i rispettivi trattamenti in monoterapia.
Dopo somministrazione di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN, i valori medi delle Cmax plasmatiche della brimonidina e del timololo sono state, rispettivamente, 0,0327 e 0,406 ng/ml.
Brimonidina
Le concentrazioni plasmatiche di brimonidina nell'uomo sono basse dopo somministrazione oculare di collirio allo 0,2%. 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%) viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti nell'arco di cinque giorni; nelle urine non si riscontra farmaco non modificato. 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, per cui 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
La massima concentrazione nell'umore acqueo, nell'uomo, di collirio allo 0,5% in 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 escreto, come timololo non modificato e sotto forma di metaboliti, dal rene. 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 safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Ulteriori studi di tossicità oculare dopo somministrazioni ripetute di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN 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. Si sono riscontrate tossicità embrionale (riassorbimento) nei conigli e tossicità fetale (ossificazione ritardata) nei ratti con timololo ad alte dosi somministrate alla madre. Gli studi di teratogenicità condotti nei topi, nei ratti e nei conigli, a dosi orali di timololo fino a 4200 volte la dose giornaliera di BRIMONIDINA E TIMOLOLO MYLAN nell'uomo, non hanno mostrato segni di malformazione fetale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Acido cloridrico o sodio idrossido per correggere il pH
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Dopo la prima apertura: usare entro 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare il flacone nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Flacone in LDPE bianco con beccuccio in LDPE naturale e tappo in HDPE bianco.

Sono disponibili le seguenti confezioni:
1 x 5 ml
3 x 5 ml
6 x 5 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

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

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

044246015 - "2mg/Ml + 5mg/Ml Collirio, Soluzione" 1x5 Ml In Flacone Ldpe
044246027 - "2mg/Ml + 5mg/Ml Collirio, Soluzione" 3x5 Ml In Flacone Ldpe
044246039 - "2mg/Ml + 5mg/Ml Collirio, Soluzione" 6x5 Ml In Flacone Ldpe

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
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).

Data della prima autorizzazione: 12 giugno 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021

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).