

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glaubrim 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 di brimonidina.

Eccipiente con effetti noti: benzalconio cloruro 0,05 mg/ml.

Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida, da giallo-verdognola a leggermente giallo-verdognola.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Come monoterapia in pazienti per i quali è controindicata una terapia topica con betabloccanti.
- Come terapia aggiuntiva ad altri farmaci che abbassano la pressione intraoculare quando l'obiettivo PIO non è raggiunto con un singolo principio attivo (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Dosaggio raccomandato negli adulti (inclusi gli anziani)*

Il dosaggio raccomandato è una goccia di Glaubrim nell'occhio(i) affetto(i) due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

##### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi negli adolescenti (da 12 a 17 anni).

Glaubrim non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età ed è controindicato nei neonati e lattanti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.9). E' noto che nei neonati possono verificarsi gravi reazioni avverse.

La sicurezza e l'efficacia di Glaubrim non sono state stabilite nei bambini.

##### *Uso in caso di compromissione renale ed epatica*

Glaubrim dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Neonati e lattanti (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) e pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Popolazione pediatrica

Bambini di età pari o superiore a 2 anni, in special modo quelli di età compresa fra 2 e 7 anni e/o con un peso corporeo inferiore ai 20 Kg, devono essere trattati con prudenza e controllati costantemente a causa dell'alta incidenza di sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda prudenza nel trattamento dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari gravi o instabili e non controllate.

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

Glaubrim deve inoltre essere utilizzato con cautela nei pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangiite obliterante. Non sono stati condotti studi con Glaubrim in pazienti con compromissione epatica o renale; pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti.

Glaubrim contiene **benzalconio cloruro**. Può causare irritazione oculare. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'instillazione ed attendere almeno 15 minuti prima di riapplicare le lenti negli occhi. E' noto che opacizza le lenti a contatto morbide.

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

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

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo la somministrazione di Glaubrim. Si raccomanda, tuttavia, cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la captazione delle amine circolanti ad es. antidepressivi triciclici, MAO inibitori, venlafaxina, clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

In seguito ad applicazione di Glaubrim, in alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni clinicamente non significative della pressione sanguigna. Si raccomanda pertanto cautela in caso di uso concomitante di farmaci come gli antipertensivi e/o glicosidi cardioattivi con Glaubrim.

Si raccomanda inoltre cautela in caso di inizio (o variazione di dosaggio) di un trattamento concomitante con agenti sistemici (indipendentemente dalla forma farmaceutica) che possono interagire con gli agonisti  $\alpha$ -adrenergici o interferire con la loro attività come gli agonisti o antagonisti dei recettori adrenergici (es. isoprenalina, prazosina).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non è stata stabilita la sicurezza del prodotto nelle donne in gravidanza. Negli studi condotti su 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 nel preimpianto e riduzione postnatale della crescita. Glaubrim deve essere utilizzato 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. Glaubrim non deve essere usato dalle donne che allattano.

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

Glaubrim può provocare senso di affaticamento e/o sonnolenza, che possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Glaubrim può causare appannamento e/o disturbi della qualità visiva, che può rendere difficile la guida o l'uso di macchinari, specialmente di notte o in condizioni di ridotta illuminazione. Il paziente deve attendere fino a che questi sintomi scompaiono prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Popolazione pediatrica*

In uno studio clinico di fase 3 della durata di 3 mesi condotto su bambini di età da 2 a 7 anni con glaucoma, non adeguatamente controllati dai betabloccanti, è stata riportata un'alta incidenza di sonnolenza (55%) utilizzando la brimonidina come terapia aggiuntiva. Nell'8% dei bambini la sonnolenza è stata grave e ha portato alla sospensione del trattamento nel 13% dei casi. L'incidenza della sonnolenza è diminuita al crescere dell'età, essendo al minimo nel gruppo di età dei 7 anni (25%), ma è stata maggiormente influenzata dal peso, occorrendo più frequentemente in quei bambini con peso  $\leq 20$  kg (63%) in paragone a quelli con peso  $>20$  kg (25%) (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono secchezza orale, iperemia oculare e bruciore/fitte, tutte osservate dal 22 al 25% dei pazienti. Questi effetti sono di solito transitori e normalmente non di una severità tale da richiedere la sospensione del trattamento.

Durante le sperimentazioni cliniche, le reazioni allergiche oculari si sono riscontrate nel 12,7% dei soggetti (causando l'interruzione del trattamento nell'11,5% dei casi) nella maggior parte di questi pazienti la comparsa di tali manifestazioni avveniva tra il 3° ed il 9° mese di trattamento.

All'interno di ogni raggruppamento la frequenza degli effetti indesiderati è presentata in ordine di gravità decrescente. Le seguenti terminologie sono state usate al fine di classificare il verificarsi degli effetti indesiderati: Molto comuni ( $\geq 1/10$ ); Comuni ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Non comuni ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); Molto rari ( $<1/10.000$ ), non noti (non possono essere valutati dai dati disponibili).

#### *Disturbi cardiaci*

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

#### *Disturbi del sistema nervoso*

Molto comuni: mal di testa, sonnolenza

Comuni: vertigini, alterazione del gusto

Molto rari: sincope

#### *Disturbi oculari*

Molto comuni:

– irritazioni oculari incluse reazioni allergiche (iperemia, bruciore, fitte, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli congiuntivali)

– visione offuscata

Comuni:

– irritazione locale (iperemia e edema palpebrale, blefarite, edema e secrezione congiuntivale, dolore oculare e lacrimazione)

– fotofobia

– erosione e sbiadimento corneale

– secchezza oculare

– sbiancamento congiuntivale

– visione alterata

– congiuntiviti

Molto rari:

– iriti (uveiti anteriori)

– miosi

#### *Disturbi respiratori, del torace e del mediastino*

Comuni: sintomi delle vie respiratorie superiori

Non comuni: secchezza nasale

Rari: dispnea

#### *Disturbi dell'apparato gastrointestinale*

Molto comuni: secchezza orale

Comuni: sintomi gastrointestinali

#### *Disturbi vascolari*

Molto rari: ipertensione, ipotensione

#### *Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione*

Molto comuni: affaticamento

Comuni: astenia

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Non comuni: reazioni allergiche sistemiche

#### *Disturbi psichiatrici*

Non comuni: depressione

Molto rari: insonnia

Sintomi di sovradosaggio di brimonidina, come perdita di coscienza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi ed apnea sono stati riportati in neonati ai quali veniva somministrata la brimonidina come parte del del trattamento del glaucoma congenito (vedere paragrafo 4.3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospetteLa 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## 4.9 Sovradosaggio

### *Sovradosaggio oftalmico*

#### Popolazione pediatrica

Sintomi di sovradosaggio di brimonidina, (incluso perdita di coscienza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi ed apnea) sono stati riportati in neonati e lattanti ai quali veniva somministrato Glaubrim come parte del trattamento del glaucoma congenito.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio per via oftalmica negli adulti.

Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale:

#### Popolazione pediatrica

Casi di gravi effetti avversi causati da ingestione accidentale di brimonidina da parte di bambini sono stati pubblicati o segnalati ad Allergan. I pazienti hanno manifestato sintomi di depressione del sistema nervoso centrale, tipicamente coma temporaneo o basso livello di coscienza, ipotonia, bradicardia, ipotermia e apnea che hanno richiesto ricovero in terapia intensiva con intubazione quando indicato. Tutti i pazienti si sono ristabiliti completamente, di solito entro 6-24 ore.

Sono stati riportati due casi di effetti avversi a seguito di accidentale ingestione di 9-10 gocce di brimonidina in soggetti adulti. I pazienti manifestarono un episodio di ipotensione, seguito da un rebound ipertensivo dopo circa 8 ore dall'ingestione. Entrambi i pazienti si ristabilirono completamenmte entro le 24 ore. Nessun effetto avverso fu riportato da un terzo paziente che aveva ingerito una quantità non nota di Glaubrim.

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

## 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, 1.000 volte più selettivo nei confronti degli alfa-2 adrenorecettori rispetto agli alfa-1 adrenorecettori. Questa selettività recettoriale non causa midriasi né vasocostrizione dei microvasi in 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.

Si ha esperienza limitata nei pazienti con asma bronchiale, i quali non hanno manifestato effetti collaterali.

L'attività di Glaubrim inizia rapidamente con il picco ipotensivo oculare rilevato dopo due ore dall'instillazione. In due studi della durata di 1 anno, Glaubrim ha determinato una riduzione della PIO mediamente di circa 4-6 mmHg.

Studi fluorofotometrici negli animali e nell'uomo suggeriscono che la brimonidina tartrato abbia un duplice meccanismo di azione. Si ritiene che Glaubrim possa diminuire la PIO riducendo la formazione di umore acqueo ed aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che Glaubrim è efficace in associazione con betabloccanti topici. Studi a breve termine suggeriscono inoltre che Glaubrim ha un effetto aggiuntivo clinicamente rilevante quando somministrato in associazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita.

Dopo somministrazione oculare di una soluzione allo 0,2% due volte al giorno per 10 giorni, le concentrazioni plasmatiche risultavano basse (C<sub>max</sub> media era di 0,06 ng/ml). È stato rilevato un lieve accumulo nel sangue dopo instillazioni multiple (2 volte al giorno per 10 giorni). L'area sotto la curva concentrazione-tempo nel plasma in 12 ore in steady-state (AUC<sub>0-12h</sub>) era di 0,31 ng·ora/ml, in confronto al valore rilevato dopo la prima dose che era pari a 0,23 ng·ora/ml.

Nell'uomo l'emivita media rilevata, dopo somministrazione topica, nella circolazione sistemica era di circa 3 ore.

### Distribuzione

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

La brimonidina si lega, in maniera reversibile, in vitro ed in vivo, alla melanina presente nei tessuti oculari. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le concentrazioni della brimonidina nell'iride, nel corpo ciliare e nella coroide-retina, risultavano 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.

La significatività del legame con la melanina nell'uomo non è chiaro. Comunque, dall'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con Glaubrim per più di un anno non sono state riscontrate reazioni avverse oculari significative; inoltre nel corso di uno studio di sicurezza oculare della durata di 1 anno in scimmie trattate con 4 volte la dose raccomandata di brimonidina tartrato non è stata riscontrata una tossicità oculare significativa.

### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo somministrazione orale nell'uomo la brimonidina è rapidamente eliminata. La maggior parte della quantità somministrata (circa il 75% della dose) viene escreta come metabolita per via urinaria entro cinque giorni; non si riscontra sostanza non modificata nelle urine. Studi in vitro, effettuati su fegato animale e umano, indicano che il metabolismo è mediato largamente dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Dunque, l'eliminazione sistemica sembra che sia metabolismo epatico.

## Linearità/Non-linearità

Non è stata osservata deviazione rilevante dalla proporzionalità di dose per  $C_{max}$  e l'AUC plasmatici dopo singola somministrazione topica ai dosaggi 0,08%, 0,2% e 0,5%.

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

I dati ottenuti da uno studio clinico di 3 mesi, che includeva pazienti anziani, mostravano che l'esposizione sistemica alla brimonidina era molto bassa.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenicità, tossicità riproduttiva, i dati non clinici non mostrano rischi particolari per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Lista degli eccipienti

Benzalconio cloruro

Alcol polivinilico

Sodio cloruro

Sodio citrato

Acido citrico monoidrato

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico per aggiustare il pH

Sodio idrossido per aggiustare il pH

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

### 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

Non conservare ad una temperatura superiore ai 25°C.

Tenere il flacone nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in plastica (in polietilene a bassa densità) con contagocce in plastica trasparente (in polietilene a bassa densità) e tappo bianco in plastica a vite (in polietilene ad alta densità) da 5 ml contenenti una soluzione limpida da verde-giallognola a leggermente verde-giallognola.

Flaconi da 5 ml in confezioni da 1, 2 o 3.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

Farmigea SpA, Via G.B. Oliva 8, 56121 Pisa, Italia

#### **8. NUMERO(I) DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"2mg/ml collirio, soluzione" 1 flacone LDPE con contagocce da 5 ml AIC n. 040101014

"2mg/ml collirio, soluzione" 2 flacone LDPE con contagocce da 5 ml AIC n. 040101026

"2mg/ml collirio, soluzione" 3 flacone LDPE con contagocce da 5 ml AIC n. 040101038

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

21 Marzo 2011

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

MM/AAAA