

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimonidina OmniVision 2 mg/ml collirio, soluzione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2,0 mg di brimonidina tartrato, equivalenti a 1,3 mg di brimonidina.  
1 goccia di soluzione = circa 35 µl = 70 µg di brimonidina tartrato.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 1,8 microgrammi di benzalconio cloruro per goccia, equivalente a 0,05 mg/ml.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione trasparente di colore leggermente verde-giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare.

- Come monoterapia in pazienti per i quali è controindicata una terapia topica con beta-bloccanti.
- Come terapia aggiuntiva ad altri medicinali con effetto antipertensivo intraoculare, qualora un singolo farmaco non consenta di raggiungere la pressione intraoculare desiderata (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Dosaggio raccomandato negli adulti (inclusi gli anziani)

La dose raccomandata è di una goccia di Brimonidina OmniVision nell'occhio o negli occhi colpiti due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. L'uso nei pazienti anziani non richiede alcun aggiustamento del dosaggio.

Come per qualsiasi altro collirio, per ridurre un possibile assorbimento sistemico si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale a livello del canthus mediale (occlusione puntale) per un minuto. Questo deve essere eseguito immediatamente dopo l'instillazione di ogni goccia.

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

#### *Uso in caso di insufficienza epatica e renale*

L'uso di Brimonidina OmniVision non è stato studiato in pazienti affetti da insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Uso in soggetti pediatrici*

Brimonidina OmniVision è controindicato nei neonati e nei bambini (di età inferiore a 2 anni), e il suo uso non è raccomandato nei bambini al di sotto di 12 anni (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.9). È noto che nei neonati possono manifestarsi reazioni avverse gravi. La sicurezza e l'efficacia di Brimonidina OmniVision non sono state definite nei bambini.

Negli adolescenti (12-17 anni) non sono stati condotti studi clinici.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Neonati e bambini
- Pazienti in terapia con un inibitore della monoamminossidasi (MAO) e in pazienti in trattamento con antidepressivi che influenzano la trasmissione noradrenergica (per es. antidepressivi triciclici e mianserina).

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

Bambini di 2 anni e più di età, specialmente quelli di età tra 2 e 7 anni e/o con un peso  $\leq 20$  Kg, devono essere trattati con cautela ed attentamente monitorati a causa dell'alta incidenza e della gravità di sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Sono state riportate ritardate reazioni di ipersensibilità oculare con l'uso di soluzioni di brimonidina tartrato 2 mg/ml, alcune delle quali associate ad un aumento della pressione intraoculare.

Brimonidina OmniVision deve essere usato con cautela in pazienti affetti da depressione, insufficienza vascolare cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangite obliterante.

Non sono stati condotti studi con Brimonidina OmniVision in pazienti con compromissioni epatiche o renali e pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di tali pazienti.

Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. Le lenti a contatto devono essere rimosse prima di usare questo medicinale e possono essere riapplicate 15 minuti dopo la somministrazione.

Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro.

Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea.

I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

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

L'uso di brimonidina tartrato è controindicato nei pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoammino ossidasi (MAO) e nei pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (es. antidepressivi triciclici e mianserina).

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione di Brimonidina OmniVision con altri medicinali, è necessario considerare la possibilità di un effetto additivo o sinergico in associazione con i depressivi del sistema nervoso centrale (alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine circolanti dopo somministrazione di Brimonidina OmniVision. Tuttavia, si raccomanda di usare cautela nei pazienti che assumono medicinali che possono alterare il metabolismo e la ricaptazione delle ammine circolanti, per es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Dopo applicazione di brimonidina tartrato in alcuni pazienti è stata osservata diminuzione clinicamente non significativa della pressione sanguigna. Si raccomanda di usare cautela in caso di uso concomitante di antipertensivi e/o glicosidi cardioattivi con brimonidina tartrato.

Si raccomanda cautela in caso di inizio (o variazione del 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 gli antagonisti dei recettori adrenergici (per es. isoprenalina o prazosina).

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

La sicurezza dell'uso nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Negli studi sugli animali, la brimonidina tartrato non ha mostrato effetti teratogeni. Nel coniglio, la brimonidina tartrato, a livelli plasmatici più elevati di quelli raggiunti durante la terapia nell'uomo, ha causato un aumento di perdita nel preimpianto e riduzione postnatale della crescita. Brimonidina OmniVision deve essere usato 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 è escreta nel latte dei ratti in allattamento. Brimonidina OmniVision non deve essere usato in donne che allattano al seno.

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

Brimonidina OmniVision può causare affaticamento e/o sonnolenza, che possono influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Brimonidina OmniVision può causare offuscamento della vista e/o disturbi della qualità visiva, che possono compromettere la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, soprattutto di notte o in condizioni di ridotta illuminazione.

Il paziente deve attendere fino all'attenuazione di questi sintomi prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono secchezza delle fauci, iperemia oculare e bruciore/dolore che si manifestano nel 22-25% dei pazienti. Tali effetti sono di regola transitori e non comunemente di una severità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

Negli studi clinici, i sintomi di reazioni allergiche oculari si sono manifestati nel 12,7% dei soggetti (causando la sospensione del farmaco nell'11,5% dei casi), con insorgenza dopo un periodo di 3-9 mesi nella maggior parte dei pazienti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. La seguente terminologia è stata impiegata con lo scopo di classificare la comparsa degli effetti indesiderati:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); Molto raro ( $< 1/10000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### Patologie cardiache

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

##### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: mal di testa, sonnolenza

Comune: alterazione del gusto, vertigini

Molto raro: sincope

##### Patologie dell'occhio

Molto comune:

- irritazione oculare comprese reazioni allergiche (iperemia, bruciore e dolore acuto, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli congiuntivali)
- visione appannata
- blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, reazione allergica

oculare e congiuntivite follicolare

Comune:

- irritazione locale (iperemia ed edema palpebrale, blefarite, edema e secrezione congiuntivale, dolore oculare e lacrimazione)
- fotofobia
- erosione e colorazione corneale
- secchezza oculare
- sbiancamento congiuntivale
- visione alterata
- congiuntivite

Molto raro:

- iriti (uveiti anteriori)
- miosi

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: sintomi delle vie respiratorie superiori

Non comune: secchezza nasale

Raro: dispnea

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: secchezza orale

Comune: sintomi gastrointestinali

#### Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione, ipotensione

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: astenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche sistemiche

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione

Molto raro: insonnia

Dopo commercializzazione, le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso di brimonidina tartrato nella pratica clinica. Poiché queste reazioni sono state riportate volontariamente da una popolazione di grandezza sconosciuta, non può essere effettuata una stima della frequenza.

*Non nota:*

#### Patologie dell'occhio

- iridociclite (uveite anteriore)
- prurito palpebrale

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni della pelle incluso eritema, edema della faccia, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione.

Sintomi di sovradosaggio di brimonidina, come perdita di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria ed apnea, sono stati riportati in

neonati e bambini 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, effettuato su bambini di età compresa tra 2 e 7 anni, affetti da glaucoma inadeguatamente controllato con beta-bloccanti, è stata riportata un'alta prevalenza di sonnolenza (55%) nei pazienti trattati con brimonidina come terapia aggiuntiva. Nell'8% dei bambini, questa è stata grave e ha determinato una interruzione del trattamento nel 13% dei casi. L'incidenza della sonnolenza diminuiva con l'aumentare dell'età, diventando minima nel gruppo di 7 anni di età (25%), ma risultava maggiormente influenzata dal peso, manifestandosi più frequentemente in quei bambini con peso  $\leq 20$  Kg (63%) rispetto a quelli con peso  $>20$  Kg (25%) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Adulti

*Sovradosaggio oftalmico:*

Nei casi ricevuti, gli eventi riportati sono stati generalmente quelli elencati nella lista delle reazioni avverse.

*Sovradosaggio sistemico conseguente a ingestione accidentale:*

Ci sono poche informazioni riguardanti l'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti. L'unico evento avverso ad oggi riportato è stato ipotensione. È stato riportato che l'episodio ipotensivo era seguito da un rebound ipertensivo.

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

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

### Popolazione pediatrica

Sono state riportate o pubblicate segnalazioni di gravi eventi avversi a seguito di ingestione involontaria di brimonidina da parte di soggetti pediatrici. I soggetti hanno manifestato sintomi di depressione 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, generalmente entro 6-24 ore.

## 5. PROPRIETÀ 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 che mostra un'affinità per l'adrenorecettore alfa-2 1000 volte superiore a quella per l'adrenorecettore alfa-1.

Questa selettività recettoriale non causa midriasi né vasocostrizione a livello dei capillari in xenotrapianti di retina umana.

Nell'uomo, la somministrazione topica della brimonidina tartrato riduce la pressione intraoculare, 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 della brimonidina inizia rapidamente con un picco ipotensivo oculare rilevato due ore dopo la somministrazione. In due studi della durata di 1 anno, brimonidina collirio ha determinato una riduzione della pressione intraoculare di circa 4-6 mmHg rispetto ai valori medi.

Gli studi fluorofotometrici negli animali e nell'uomo suggeriscono che la brimonidina tartrato abbia un duplice meccanismo d'azione. Si pensa che la brimonidina possa abbassare la pressione intraoculare riducendo la formazione di umore acqueo e aumentando il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che brimonidina collirio, soluzione è efficace in associazione con beta-bloccanti topici. Anche studi a breve termine suggeriscono che la brimonidina ha un rilevante effetto clinico additivo in associazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### a) Caratteristiche generali

Dopo somministrazione oculare di una soluzione allo 0,2% due volte al giorno per 10 giorni sono state rilevate concentrazioni plasmatiche basse ( $C_{max}$  media 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 per 12 ore allo stato stazionario ( $AUC_{0-12h}$ ) era di 0,31 ng·ora/ml, rispetto al valore di 0,23 ng·ora/ml rilevato dopo la prima dose. Nell'uomo, l'emivita apparente media nella circolazione sistemica dopo somministrazione topica è stata di circa 3 ore.

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

La brimonidina, sia in vitro che in vivo si lega reversibilmente alla melanina nei tessuti oculari. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le concentrazioni di brimonidina nell'iride, nel corpo ciliare e nella coroide-retina sono state 3-17 volte superiori rispetto alle concentrazioni rilevate dopo dose singola. In assenza di melanina non si manifesta alcun accumulo.

Il significato del legame alla melanina nell'uomo non è chiaro. Tuttavia, all'esame biomicroscopico dell'occhio di pazienti trattati con brimonidina per più di un anno non sono state osservate reazioni avverse oculari significative, né è stata rilevata una tossicità oculare significativa nel corso di uno studio di tollerabilità oculare della durata di un anno, condotto in scimmie trattate con una dose di brimonidina tartrato circa quattro volte superiore a quella raccomandata.

Dopo somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita e viene eliminata rapidamente. La maggior parte della quantità somministrata (circa il 75% della dose) è escreta nell'urina sotto forma di metaboliti entro cinque giorni; non si riscontra sostanza non modificata nelle urine. Studi in vitro su cellule epatiche umane e animali indicano che il metabolismo è in gran parte mediato dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Per questo motivo sembra che il metabolismo epatico costituisca la principale via di eliminazione sistemica.

Profilo cinetico:

In seguito a singola dose topica di soluzioni allo 0,08%, 0,2% e 0,5% non sono state osservate deviazioni rilevanti dalla proporzionalità di dose per la  $C_{max}$  e la AUC plasmatiche.

### b) Caratteristiche nei pazienti

Caratteristiche nei pazienti anziani:

Dopo una dose singola, la  $C_{max}$ , la AUC e l'emivita apparente della brimonidina nell'anziano (soggetti da 65 anni in su) e negli adulti giovani sono simili, indicando che il suo assorbimento sistemico e la sua eliminazione non sono influenzati dall'età.

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Polivinilalcol  
Sodio cloruro  
Sodio citrato diidrato  
Acido citrico monoidrato  
Acqua depurata  
Acido cloridrico al 10% (per aggiustamento del pH) o  
Sodio idrossido 1 N (per aggiustamento del pH)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Prima della prima apertura della confezione: 3 anni.  
Dopo la prima apertura della confezione: usare entro 28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non sono richieste particolari condizioni di conservazione.

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

Flacone bianco in polietilene a bassa densità, con contagocce da 35 microlitri. Il tappo è un convenzionale tappo a vite in polistirene.

Confezioni:

1 flacone contenente 5 ml di collirio, soluzione;  
3 flaconi contenenti ciascuno 5 ml di collirio, soluzione;  
6 flaconi contenenti ciascuno 5 ml di collirio, soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

OmniVision Italia S.r.l.  
Via Montefeltro, 6  
20156 Milano  
Italia

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flacone da 5 ml di collirio soluzione: 039098013  
3 flaconi da 5 ml di collirio soluzione: 039098037  
6 flaconi da 5 ml di collirio soluzione: 039098025

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

21 luglio 2009 / 22 dicembre 2013

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

Agenzia Italiana del Farmaco