

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brimonidina Stulln 2 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 2,0 mg di brimonidina tartrato, equivalente a 1,3 mg di brimonidina.

Una goccia contiene 0,06-0,07 mg di brimonidina tartrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose (gocce oculari).

Soluzione chiara, lievemente giallo-verdastra (pH 5.5-6.5, osmolalità 275-315 mOsm/Kg).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della elevata pressione intraoculare (PIO) in pazienti con 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 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)*

La dose raccomandata è una goccia di Brimonidina Stulln nell'(negli) occhio(i) colpito(i) due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

##### *Uso in pazienti con danno renale e compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi con Brimonidina Stulln in pazienti con compromissione epatica o danno renale (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati effettuati studi clinici negli adolescenti (dai 12 ai 17 anni).

Brimonidina Stulln non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni ed è controindicato nei neonati e nei bambini (al di sotto dei due anni di età) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.9). È noto che nei neonati possono verificarsi gravi reazioni indesiderate. La sicurezza e l'efficacia della brimonidina non sono state stabilite nei bambini.

##### Modo di somministrazione

Uso oculare.

Come per altri colliri, al fine di ridurre il possibile assorbimento sistemico, si raccomanda di comprimere il sacco lacrimale nel campo mediale per un minuto (occlusione puntale). Ciò deve essere effettuato subito dopo l'instillazione di ciascuna goccia.

Se deve essere utilizzato più di un farmaco oftalmico topico, i diversi farmaci devono essere instillati a distanza di 5-15 minuti l'uno dall'altro.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Neonati e bambini (vedere paragrafo 4.8).
- Pazienti sottoposti a terapia con inibitori delle monoammino 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

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 un collirio di brimonidina in formulazione multi-dose con conservante (vedere paragrafo 4.8 per i dettagli). Qualora si verificassero reazioni allergiche, interrompere il trattamento con Brimonidina Stulln.

Sono state riportate ritardate reazioni di ipersensibilità oculare con un collirio di brimonidina in formulazione multi-dose con conservante, alcune delle quali associate ad un aumento della PIO.

Brimonidina Stulln deve 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 Brimonidina Stulln in pazienti con compromissione epatica o danno renale; pertanto si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti.

#### Popolazione pediatrica

I bambini di età pari o superiore ai 2 anni, specialmente quelli compresi in un range di età dai 2 ai 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).

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

Brimonidina Stulln 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), (vedere paragrafo 4.3).

Sebbene non siano stati condotti studi specifici di interazioni tra farmaci con brimonidina, bisogna tuttavia 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 circolanti dopo la somministrazione di un collirio contenente brimonidina. Tuttavia, si raccomanda di usare cautela nei pazienti che assumono farmaci che possono alterare il metabolismo e la ricaptazione delle ammine circolanti es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

In seguito ad applicazione di un collirio contenente brimonidina, in alcuni pazienti è stata osservata una diminuzione clinicamente non significativa della pressione sanguigna. Si raccomanda di usare cautela in caso di uso concomitante di farmaci come gli antiipertensivi e/o glicosidi cardioattivi e Brimonidina Stulln.

Si raccomanda di usare cautela in caso di inizio (o variazione della dose) 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 (es. isoprenalina, prazosin).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non è stata stabilita la sicurezza dell'uso del prodotto nelle donne in gravidanza. Negli studi condotti sugli animali, la brimonidina tartrato non ha causato 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. Brimonidina Stulln deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se la brimonidina sia escreta nel latte umano. Il composto viene escreta nel latte dei ratti in allattamento. Brimonidina Stulln non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

##### Fertilità

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, basati su studi non convenzionali di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Brimonidina Stulln può provocare affaticamento e/o sonnolenza che possono influire sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari. Brimonidina Stulln può causare appannamento e/o disturbi della vista, che possono influire sulla capacità di guidare o di usare macchinari, specie di notte o in condizioni di ridotta illuminazione. Il paziente deve attendere la scomparsa di questi sintomi prima di mettersi alla guida o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni indesiderate più comunemente segnalate per un collirio contenente brimonidina con conservante, sono secchezza orale, iperemia oculare e bruciore/dolore acuto, tutte osservate nel 22-25% dei pazienti. Questi effetti sono di solito transitori e non comunemente di una severità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

Nelle sperimentazioni cliniche per un collirio contenente brimonidina con conservante, sintomi di reazioni allergiche oculari si riscontravano nel 12,7% dei soggetti (causando la sospensione del farmaco nell'11,5% dei casi), nella maggior parte di questi pazienti l'inizio di tali manifestazioni si verificava tra il terzo ed il nono mese del trattamento.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono segnalati in ordine decrescente di gravità. Le seguenti terminologie sono state impiegate con lo scopo di classificare la comparsa degli effetti indesiderati: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non Comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto Raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### Elenco delle reazioni avverse

I seguenti effetti avversi sono stati segnalati per un collirio contenente brimonidina con conservante e possono verificarsi con Brimonidina Stulln senza conservante:

<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune:	Palpitazioni/aritmia (includere bradicardia e tachicardia)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune:	Mal di testa, sonnolenza

Comune:	capogiro, alterazione del gusto
Molto raro:	sincope
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Molto comune:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irritazione oculare (iperemia, bruciore e dolore pungente, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli della congiuntiva)</li> <li>- Visione annebbiata</li> <li>- Blefarite allergica, blefarocongiuntivite allergica, congiuntivite allergica, congiuntivite follicolare</li> </ul>
Comune:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irritazione locale (iperemia ed edema delle palpebre, blefarite, edema e secrezione della congiuntiva, dolore oculare e lacrimazione)</li> <li>- Fotofobia</li> <li>- Erosione e colorazione della cornea</li> <li>- Secchezza oculare</li> <li>- Sbiancamento congiuntivale</li> <li>- Visione alterata</li> <li>- Congiuntivite</li> </ul>
Molto raro:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irite</li> <li>- Miosi</li> </ul>
Non nota*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Iridociclite (uveite anteriore)</li> <li>- Prurito della palpebra</li> </ul>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comune:	sintomi delle vie respiratorie superiori
Non comune:	secchezza nasale
Raro:	dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune:	secchezza della bocca
Comune:	sintomi gastrointestinali
<i>Patologie vascolari</i>	
Molto raro:	ipertensione, ipotensione
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non nota*	Reazione cutanea incluso eritema, edema della faccia, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comune:	stanchezza
Comune:	astenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune:	reazioni allergiche sistemiche
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Non comune:	depressione
Molto raro:	insonnia

\*Queste reazioni avverse sono state identificate nella pratica clinica durante l'uso post-marketing di un collirio contenente brimonidina con conservante. Poiché sono state segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione sconosciuta, non è possibile effettuare una valutazione della frequenza.

Nei casi in cui la brimonidina è stata usata come parte del trattamento medico del glaucoma congenito, i sintomi di sovradosaggio da brimonidina, come perdita di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi, pallore, depressione respiratoria ed apnea, sono stati segnalati in neonati e bambini trattati con brimonidina (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio di fase 3, della durata di 3 mesi, effettuato su bambini con età compresa tra 2 e 7 anni, affetti da glaucoma, inadeguatamente controllato con beta-bloccanti, è stata segnalata un'alta prevalenza di sonnolenza (55%) nei pazienti trattati con un collirio di brimonidina in formulazione multi-dose con conservante, come terapia aggiuntiva. Nell'8% dei bambini, questa è stata grave e ha determinato un'interruzione del trattamento nel 13% dei casi. L'incidenza della sonnolenza diminuiva con l'aumentare dell'età, essendo minima nel gruppo dei 7 anni (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

#### Sovradosaggio oftalmico (Adulti):

Gli eventi segnalati sono generalmente quelli già elencati come reazioni avverse.

#### Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale (Adulti):

Ci sono poche informazioni riguardanti l'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti. L'unico evento avverso ad oggi riportato è stata ipotensione. È stato segnalato che l'episodio ipotensivo è stato 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.

È stato segnalato 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 crisi convulsive.

#### Popolazione pediatrica

Sono state pubblicate e riportate segnalazioni di gravi eventi avversi a seguito di ingestione involontaria di un collirio di brimonidina con conservante, 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. Tutti i soggetti hanno riportato un recupero completo entro 6-24 ore.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, simpaticomimetici nella terapia del glaucoma, codice ATC: S01EA 05

La brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici, che è 1000 volte più selettivo nei confronti degli alfa-2 adrenorecettori rispetto agli alfa-1 adrenorecettori.

Questa selettività non comporta midriasi, né vasocostrizione dei microvasi associata a xenotrapianto di retina umana.

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

Sono disponibili dati limitati su pazienti con asma bronchiale, i quali non hanno manifestato effetti indesiderati.

La brimonidina ha una rapida insorgenza d'azione, con un picco dell'effetto ipotensivo oculare osservato dopo due ore dall'instillazione di una formulazione di brimonidina con conservante. In due studi della durata di un anno, un collirio in soluzione di brimonidina con conservante, ha ridotto la PIO di valori medi di 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 possa ridurre la PIO riducendo la formazione di umore acqueo e promuovendo il deflusso uveosclerale.

Studi clinici mostrano che la brimonidina è efficace in associazione con betabloccanti topici. Studi a breve termine suggeriscono anche che la brimonidina ha un effetto additivo clinicamente rilevante in combinazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Caratteristiche generali

Dopo somministrazione oculare di un collirio, soluzione allo 0,2% di brimonidina tartrato con conservanti, due volte al giorno per dieci giorni, le concentrazioni plasmatiche erano basse (C<sub>max</sub> media di 0,06 ng/ml). Si è verificato un lieve accumulo nel sangue dopo instillazioni multiple (2 volte al giorno per 10 giorni). L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo nell'arco di 12 ore allo stato stazionario (AUC<sub>0-12h</sub>) 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 media rilevata, dopo somministrazione topica, nella circolazione sistemica è stata di circa 3 ore.

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

La brimonidina si lega reversibilmente, *in vitro* ed *in vivo*, alla melanina nei tessuti oculari.

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 a quelle riscontrate dopo una singola dose. L'accumulo non si verifica in assenza di melanina.

La rilevanza del legame con la melanina nell'uomo non è chiara. Tuttavia, durante l'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con collirio di brimonidina con conservante per un periodo fino ad un anno, non sono state riscontrate significative reazioni indesiderate oculari, né è stata riscontrata una tossicità oculare significativa, nel corso di uno studio di tollerabilità oculare della durata di 1 anno, in scimmie trattate con circa 4 volte la dose raccomandata di brimonidina tartrato.

Dopo somministrazione orale nell'uomo, la brimonidina è ben assorbita e rapidamente eliminata. La maggior parte della dose (circa il 75% della dose) è escreta entro cinque giorni sotto forma di metaboliti nelle urine; non è stato rilevato il principio attivo in forma immodificata nelle urine. Studi *in vitro*, utilizzando fegato di animale e di uomo, indicano che il metabolismo è largamente mediato dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450. Pertanto, l'eliminazione sistemica sembra essere principalmente il metabolismo epatico.

Profilo cinetico:

Dopo singola dose topica di 0,08%, 0,2% e 0,5%, non è stata osservata una deviazione rilevante dalla proporzionalità della dose per la C<sub>max</sub> e l'AUC plasmatiche rispetto alla formulazione con conservante.

### Caratteristiche nei pazienti

#### *Caratteristiche nei pazienti anziani*

Negli anziani (soggetti dai 65 anni in su) la C<sub>max</sub>, l'AUC e l'emivita apparente della brimonidina, dopo una dose singola, sono simili a quelle confrontate nei giovani adulti, indicando che l'assorbimento e l'eliminazione sistemica non sono influenzati dall'età.

In base ai dati ottenuti da uno studio clinico di 3 mesi, che includeva pazienti anziani, l'esposizione sistemica alla brimonidina è risultata 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 per la riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Alcool polivinilico  
Sodio cloruro  
Sodio citrato  
Acido citrico monoidrato  
Acido cloridrico (per aggiustare il pH) o  
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni  
Non usare per più di 3 mesi dopo l'apertura della bustina di alluminio.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Il contenuto di un contenitore monodose è destinato all'uso immediato dopo l'apertura.

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

Brimonidina Stulln è confezionati in contenitori monodose trasparenti di polietilene a bassa densità (LDPE).  
Due strip da 5 contenitori monodose ciascuno, sono contenuti all'interno di bustine di alluminio laminato.  
Confezioni da 10, 20, 30, 50, 60, 100, o 120 contenitori monodose con 0,35 ml di soluzione ciascuno.

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**

Pharma Stulln GmbH  
Werksstrasse 3  
92551 Stulln  
Germania

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

048304012 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 10  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

048304024 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 20  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

048304036 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 30  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

048304048 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 50  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

048304051 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 60  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

048304063 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 100  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

048304075 - "2 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 120  
CONTENITORI MONODOSE IN LDPE DA 0,35 ML

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

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

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