

BRIMOTON

Collirio 2 mg/ml, soluzione

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRIMOTON 2 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2 mg di brimonidina tartrato, equivalente a 1,3 mg di brimonidina. 1 goccia di soluzione contiene 65,2 microgrammi di brimonidina tartrato, equivalente a 43 microgrammi di brimonidina. Eccipienti(i) con effetti noti: ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione trasparente da giallo verdastro a giallo verdastro chiaro. pH 5,5 – 6,5; osmolalità 0,290 – 0,335 Osmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BRIMOTON è indicato per la riduzione della pressione intraoculare (IOP) elevata nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare.

- Come monoterapia nei pazienti per i quali la terapia topica con betabloccanti è controindicata.
- Come terapia aggiuntiva ad altri farmaci che abbassano la pressione intraoculare quando la PIO desiderata non viene raggiunta con un singolo agente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una goccia di BRIMOTON nell'occhio(i) colpito(i) due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza.

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

La brimonidina non è stata studiata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi clinici negli adolescenti (da 12 a 17 anni di età).

BRIMOTON 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 avverse. La sicurezza e l'efficacia di brimonidina non sono state stabilite nei bambini.

Modo di somministrazione

Uso oculare.

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

In caso di utilizzo di più di un medicinale oftalmico topico, i diversi medicinali devono essere instillati a distanza di 15 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Neonati e bambini (vedi paragrafo 4.8).
- Pazienti sottoposti a terapia con inibitori della monoammina ossidasi (MAO) e pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (ad es. antidepressivi triciclici e mianserina).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 manifestato una reazione oculare di tipo allergico con brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione (vedere para-

grafo 4.8 per i dettagli). Qualora si verificassero reazioni allergiche, il trattamento con BRIMOTON deve essere interrotto.

Con brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione sono state segnalate reazioni oculari di ipersensibilità ritardata, alcune associate a un aumento dell'IOP.

BRIMOTON deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangiite obliterante. Non sono stati condotti studi con brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione in pazienti con compromissione epatica o renale; si raccomanda cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica

I bambini con età pari o superiore a 2 anni, specialmente quelli di età compresa tra 2 e 7 anni e/o con un peso ≤ 20 kg, devono essere trattati con cautela ed attentamente monitorati a causa dell'alta incidenza e della gravità della sonnolenza (vedi paragrafo 4.8).

Il conservante presente in BRIMOTON, il 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 riapplicarle. È noto che le lenti a contatto morbide possono cambiare colore. È stato segnalato che benzalconio cloruro provoca cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica. Poiché BRIMOTON contiene benzalconio cloruro, è necessario un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

BRIMOTON è controindicato nei pazienti che assumono inibitori delle monoammino ossidasi (MAO) e nei pazienti trattati con antidepressivi che agiscono sulla trasmissione noradrenergica (ad es. antidepressivi triciclici e mianserina), (vedere paragrafo 4.3).

Nonostante non siano stati condotti studi sulle interazioni con brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione, deve essere considerata la possibilità di un effetto additivo o di un potenziamento dell'effetto con gli antidepressivi del SNC (alcool, barbiturici, oppiacei, sedativi o anestetici).

Non è disponibile alcun dato sul livello di catecolamine circolanti dopo la somministrazione di brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione. Si consiglia prudenza, tuttavia, nei pazienti che assumono farmaci che possono influire sul metabolismo e sulla captazione di ammine circolanti, ad es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Dopo l'instillazione di brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione, in alcuni pazienti sono stati notati abbassamenti clinicamente significativi della pressione sanguigna. Si consiglia attenzione quando si usano medicinali come antiipertensivi e/o glicosidi cardiaci in concomitanza con BRIMOTON.

Si consiglia di fare attenzione quando si inizia (o si cambia la dose di) un agente sistemico concomitante (indipendentemente dalla forma farmaceutica) che possa interagire con agonisti α -adrenergici o interferire con la loro attività, ovvero agonisti o antagonisti del recettore adrenergico (ad.es. isoprenalina, prazosina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'uso del prodotto nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Negli studi condotti sugli animali, la brimonidina tartrato non ha causato effetti teratogeni. Nei conigli, la brimonidina tartrato, a livelli plasmatici superiori a quelli raggiunti durante la terapia nell'uomo, ha causato aumento di perdita nel preimpianto e riduzione della crescita postnatale. BRIMOTON deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre supera il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se la brimonidina sia escreta nel latte umano. La sostanza viene escreta nel latte dei ratti in allattamento. BRIMOTON non deve essere utilizzato dalle donne che allattano.

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

BRIMOTON altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (può provocare affaticamento e/o sonnolenza). Tuttavia, soprattutto di notte o in condizioni di ridotta illuminazione, BRIMOTON può alterare moderatamente

la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (può causare offuscamento e/o alterazione della vista).

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono secchezza orale, iperemia oculare e bruciore/dolore acuto, tutte verificatesi nel 22-25% dei pazienti. Questi effetti sono di solito transitori e non comunemente di una gravità tale da richiedere l'interruzione del trattamento.

Nelle sperimentazioni cliniche, sintomi di reazioni allergiche oculari si sono verificate nel 12,7% dei soggetti (causando la sospensione del farmaco nell'11,5% dei casi), nella maggior parte dei quali l'inizio di tali manifestazioni si verificava tra il terzo e il nono mese del trattamento.

In ogni gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le seguenti terminologie sono state impiegate al fine di classificare la comparsa degli effetti indesiderati: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni allergiche sistemiche

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione

Molto raro: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea, sonnolenza

Comune: capogiro, alterazione del gusto

Molto raro: sincope

Patologie dell'occhio

Molto comune: irritazione oculare (iperemia, bruciore e dolore acuto, prurito, sensazione di corpo estraneo, follicoli congiuntivali), visione offuscata, 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 anormale, congiuntivite

Molto raro: irite, miopia.

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Molto raro: ipertensione, ipotensione

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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: astenia

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-marketing di brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione nella pratica clinica. Poiché sono state segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni sconosciute, non può essere effettuata una stima della loro frequenza:

Non nota:

Patologie dell'occhio

- iridociclite (uveite anteriore)

- prurito palpebrale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- reazione cutanea che include eritema, edema della faccia, prurito, eruzione cutanea e vasodilatazione

Nei casi in cui la brimonidina sia stata usata come parte del trattamento medico del glaucoma congenito, sintomi di sovradosaggio di brimonidina, come perdita di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia,

cianosi, pallore, depressione respiratoria e apnea, sono stati segnalati in neonati e bambini ai quali veniva somministrata brimonidina (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio di fase 3, della durata di 3 mesi, condotto su bambini di 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 brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione 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, essendo minima nel gruppo di 7 anni di età (25%), ma risultava maggiormente influenzata dal peso, verificandosi più frequentemente nei bambini con peso fino a 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio oftalmico (Adulti):

Nei casi ricevuti, gli eventi segnalati sono stati generalmente quelli già elencati come reazioni avverse.

Sovradosaggio sistemico causato da ingestione accidentale (Adulti):

Sono disponibili informazioni estremamente limitate riguardanti l'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti. Il solo evento avverso segnalato ad oggi è stata l'ipotensione. È stato segnalato che l'episodio ipotensivo è stato seguito da rebound ipertensivo.

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

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

Popolazione pediatrica
Sono state pubblicate o riportate segnalazioni di gravi effetti avversi dovuti all'involontaria ingestione di brimonidina 2mg/ml collirio, soluzione 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 e apnea che hanno richiesto, quando indicato, un ricovero in terapia intensiva con intubazione.

Per tutti i soggetti è stato riportato un recupero completo entro 6-24 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma.

Codice ATC = S01EA05.

Meccanismo d'azione

La brimonidina è un agonista dei recettori alfa-2 adrenergici, 1000 volte più selettivo nei confronti degli alfa-2 adrenorecettori rispetto agli alfa-1 adrenorecettori. Gli studi fluorofotometrici negli animali e nell'uomo suggeriscono che la brimonidina tartrato abbia un duplice meccanismo d'azione. Si ritiene che brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione possa diminuire la PIO riducendo la formazione di umore acqueo ed aumentando il deflusso uveosclerale.

Effetti farmacodinamici

La selettività verso il recettore alfa-2 adrenergico non causa midriasi, né vasoconstrizione a livello dei microvasi nello 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.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con asma bronchiale che non hanno manifestato effetti avversi. L'attività di brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione inizia rapidamente con il picco ipotensivo oculare rilevato dopo due ore dalla instillazione. In due studi della durata di 1 anno, brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione ha determinato una riduzione della PIO di valori medi di circa 4-6 mmHg. Studi clinici mostrano che brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione è efficace in associazione con beta-bloccanti topici. Studi a breve termine suggeriscono inoltre che brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione ha un effetto additivo clinicamente rilevante in associazione con travoprost (6 settimane) e latanoprost (3 mesi).

Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi clinici in adolescenti (da 12 a 17 anni)

L'uso di brimonidina non è raccomandato nei bambini con meno di 12 anni ed è controindicato nei neonati e nei bambini (con meno di 2 anni) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.9). È noto che possono verificarsi reazioni avverse gravi nei neonati. La sicurezza e l'efficacia di brimonidina non sono state stabilite nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione oculare di una soluzione 2 mg/ml per due volte al giorno per 10 giorni, le concentrazioni plasmatiche sono risultate basse (C_{max} media di 0,06 ng/ml). L'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo in 12 ore in condizioni di equilibrio (AUC_{0-12h}) è stata di 0,31 ng·hr/ml, in confronto al valore rilevato dopo la prima dose che è stato pari a 0,23 ng·hr/ml.

In seguito a somministrazione orale nell'uomo, brimonidina è ben assorbita e rapidamente eliminata.

Distribuzione

Si è osservato un lieve accumulo nel sangue in seguito a instillazioni multiple (2 volte al giorno per 10 giorni). Il legame alle proteine plasmatiche della brimonidina dopo somministrazione topica è circa il 29% nell'uomo. La brimonidina si lega, *in vitro* ed *in vivo*, alla melanina presente nei tessuti oculari, in maniera reversibile. Dopo 2 settimane di instillazione oculare, le concentrazioni della brimonidina nell'iride, nel corpo ciliare e nella coroide-retina sono risultate da 3 a 17 volte superiori rispetto alle concentrazioni riscontrate dopo una singola dose. L'accumulo non si verifica in assenza di melanina.

Il significato del legame con la melanina nell'uomo non è chiaro. Tuttavia, durante l'esame biomicroscopico degli occhi di pazienti trattati con brimonidina 2 mg/ml collirio, soluzione per un periodo fino ad un anno, non sono state riscontrate reazioni avverse significative a livello oculare, né è stata riscontrata una tossicità oculare significativa nel corso di uno studio di sicurezza oculare della durata di un anno in scimmie trattate con circa quattro volte la dose raccomandata di brimonidina tartrato.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la maggior parte della dose (circa il 75% della dose) è risultata escreta come metabolita nelle urine entro cinque giorni; non è stato riscontrato principio attivo immodificato nelle urine. Studi *in vitro*, effettuati su fegato di animale e di uomo, indicano che il metabolismo è largamente mediato dall'aldeide ossidasi e dal citocromo P450.

Eliminazione

Nell'uomo l'emivita media apparente nella circolazione sistemica è stata di circa 3 ore dopo somministrazione topica. L'eliminazione sistemica sembra avvenire principalmente tramite metabolismo epatico.

Linearità/Non linearità

Nessuna grande deviazione dalla proporzionalità di dose è stata osservata per la C_{max} e l'AUC plasmatiche, a seguito di una singola dose topica di 0,08%, 0,2% e 0,5%.

Persone anziane

Dopo una dose singola, negli anziani (soggetti dai 65 anni in su) la C_{max} ,

l'AUC e l'emivita apparente della brimonidina sono simili a quelle 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 non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Alcool polivinilico
Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Sodio cloruro
Acqua purificata
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in plastica (LDPE), con contagocce in LDPE e tappo a vite, a prova di manomissione, in HDPE. Ogni flacone contiene 5 ml di collirio, soluzione. Formato della confezione: 1 x 5 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

DOC Generici Srl - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia

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

043487014 - 2 mg/ml collirio, soluzione - 1 flacone in LDPE da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2016