RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
BRIMOCOMB 2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

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

Eccipiente con effetti noti:
Contiene benzalconio cloruro 0,05 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
Dose raccomandata negli adulti (inclusi pazienti anziani)
La dose raccomandata è una goccia di BRIMOCOMB nell'occhio/negli occhi da trattare, due volte al giorno, circa ogni 12 ore. Se fosse necessario l'impiego di più di un prodotto oftalmico topico, i medicinali 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
L'associazione brimonidina e timololo non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica o renale.
È quindi necessario procedere con cautela nel trattamento di questi pazienti.

Popolazione pediatrica
BRIMOCOMB è controindicato nei neonati e nei bambini (di età inferiore a 2 anni) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 4.9).

La sicurezza e l'efficacia di BRIMOCOMB nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni non sono state stabilite e, quindi, l'uso in questi soggetti non è raccomandato (vedere anche paragrafi 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 di 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 BRIMOCOMB nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.8).

Negli studi clinici, alcuni pazienti hanno riportato reazioni di allergia oculare (congiuntive allergica e blefarite allergica) dopo il trattamento con brimonidina/timololo. 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/timololo.

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/timololo 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
Sono state riportate reazioni cardiache incluse, raramente, morte associata ad insufficienza cardiaca dopo somministrazione di timololo. 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.

Come nel caso dei beta-bloccanti sistemici, se 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/timololo 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 betabloccanti possono mascherare i segni e i sintomi di ipoglicemia acuta.

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

Brimonidina/timololo 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 (per esempio, 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 BRIMOCOMB, il benzalconio cloruro, può causare irritazione oculare. Le lenti a contatto devono essere rimosse 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.

Brimonidina/timololo non è stato studiato nei pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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/timololo, bisogna tuttavia tenere presente la possibilità di effetti additivi o di potenziamento quando somministrata in associazione a sostanze che deprimono il SNC (alcol, 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 BRIMOCOMB insieme agli antipertensivi sistemici.

Occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di betabloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina). I beta-bloccanti possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici.

I beta-bloccanti possono 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 riportato 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 BRIMOCOMB.

Si raccomanda cautela in caso di trattamento con BRIMOCOMB insieme a mezzi di contrasto a base di iodio o con lidocaina somministrata per via endovenosa.

La cimetidina, l'idralazina e l'alcol possono aumentare le concentrazioni plasmatiche del timololo.

Non sono disponibili dati sul livello di catecolamine in circolazione dopo somministrazione di brimonidina/timololo. 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/timololo, 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 monoaminoossidasi (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 che sono stati in terapia con gli inibitori delle MAO debbono aspettare 14 giorni dopo l'interruzione prima di cominciare il trattamento con BRIMOCOMB.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza
Non ci sono dati adeguati sull'uso di brimonidina/timololo in donne in gravidanza.
BRIMOCOMB 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 di brimonidina tartrato nelle donne in gravidanza.
Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva ad alte dosi già tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio nell'essere umano.

Timololo
Sudi negli 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 BRIMOCOMB 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.

BRIMOCOMB non deve quindi essere usato nelle donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Brimonidina/timololo ha una scarsa influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
BRIMOCOMB può causare un annebbiamento temporaneo della vista, disturbi visivi, senso di affaticamento e/o sonnolenza che possono influire sulla capacità di guidare 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 (ADR) segnalate con maggiore frequenza sono state iperemia congiuntivale (circa il 15% dei pazienti) e sensazione di bruciore all'occhio (circa l'11% 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:

Patologie dell'occhio
Molto comune (≥1/10): iperemia congiuntivale, bruciore
Comune (≥1/100, <1/10): 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 (≥1/1000, <1/100): 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 (≥1/100, <1/10): depressione

Patologie del sistema nervoso
Comune (≥1/100, <1/10): sonnolenza, cefalea
Non comune (≥1/1000, <1/100): vertigini, sincope

Patologie cardiache
Non comune (≥1/1000, <1/100): insufficienza cardiaca congestizia, palpitazioni

Patologie vascolari
Comune (≥1/100, <1/10): ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune (≥1/1000, <1/100): rinite, secchezza nasale

Patologie gastrointestinali
Comune (≥1/100, <1/10): bocca secca
Non comune ≥1/1000, <1/100): alterazione del gusto, nausea, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune (≥1/100, <1/10): edema palpebrale, prurito palpebrale, eritema palpebrale
Non comune (≥1/1000, <1/100): dermatite allergica da contatto

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune (≥1/100, <1/10): astenia

A partire dalla commercializzazione di brimonidina/timololo, 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
Non nota: eritema facciale

Altri eventi avversi sono stati osservati con uno dei componenti e possono quindi verificarsi anche con brimonidina/timololo:

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, nei neonati e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) trattati con brimonidina sono stati riportati 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/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/timololo:

Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche sistemiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea, 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
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 osservate con timololo
Reazioni avverse riportate per colliri contenenti fosfati:
Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione corneale in associazione all'uso di gocce oculari contenenti fosfati, in pazienti la cui cornea era significativamente danneggiata.

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette</u>

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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Rare segnalazioni di sovradosaggio con brimonidina/timololo 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)
Sono disponibili informazioni molto limitate sull'ingestione accidentale di brimonidina negli adulti. L'unico evento avverso segnalato fino ad oggi è stata 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 hanno 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.

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
BRIMOCOMB 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. BRIMOCOMB 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/timololo (due volte al giorno) ha portato ad 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/timololo (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/timololo è stata costantemente non inferiore a quella ottenuta con la terapia di associazione di brimonidina e timololo (entrambi due volte al giorno).
Studi in doppio cieco hanno dimostrato che l'abbassamento della PIO ottenuto con brimonidina/timololo si mantiene fino a 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione brimonidina e timololo
Le concentrazioni plasmatiche di brimonidina e timololo sono state determinate in uno studio in crossover e confrontando i trattamenti con le monoterapie e brimonidina/timololo in volontari sani. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nelle AUC della brimonidina o del timololo confrontando brimonidina/timololo e i rispettivi trattamenti in monoterapia. Dopo somministrazione di brimonidina/timololo, i valori medi delle Cmax plasmatiche della brimonidina e del timololo sono stati, 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. L'eliminazione sistemica sembra quindi 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/timololo hanno ribadito l'assenza di rischi per l'essere umano.

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/timololo nell'uomo, non hanno mostrato segni di malformazione fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Benzalconio cloruro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Acido cloridrico o sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
33 mesi
Dopo la prima apertura: usare entro 28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone in LDPE bianco con contagocce in LDPE naturale e tappo in HDPE.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1, 3 o 6 flaconi da 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
044638017 - 2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione – 1x5 ml in flacone LDPE
044638029 - 2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione - 3x5 ml in flacone LDPE
044638031 - 2 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione – 6x5 ml in flacone LDPE

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE
Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2023