RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRINTIDOX 10 mg/ml + 5 mg/ml collirio, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide e timololo maleato corrispondente a 5 mg di timololo.

Eccipiente con effetti noti:
Un ml di sospensione contiene 0,10 mg di benzalconio cloruro. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, sospensione (collirio)

Sospensione uniforme da bianca a biancastra, pH 7,2 (circa).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione della PIO insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti, inclusi gli anziani
La dose è di una goccia di BRINTIDOX nel sacco congiuntivale dello/gli occhio/i affetto/i due volte al giorno.

L'assorbimento sistemico viene ridotto occludendo il condotto naso lacrimale o abbassando la palpebra. In questo modo si può ottenere la riduzione degli effetti indesiderati sistemici e l'aumento dell'attività locale (vedere paragrafo 4.4).

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia due volte al giorno per occhio affetto.

Quando BRINTIDOX viene usato in sostituzione di un altro medicinale antiglaucoma, si deve interrompere la somministrazione dell'altro medicinale ed iniziare la terapia con BRINTIDOX il giorno successivo.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di BRINTIDOX nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.
Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica e renale
Non sono stati condotti studi con BRINTIDOX o colliri contenenti timololo 5 mg/ml in pazienti con compromissione epatica o renale. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in pazienti con compromissione epatica o in pazienti con compromissione renale.

BRINTIDOX non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o in pazienti con acidosi ipercloremica (vedere paragrafo 4.3). Poiché la brinzolamide ed il suo metabolita principale sono escreti in modo predominante dal rene, BRINTIDOX è controindicato in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3).

BRINTIDOX deve essere usato con cautela in paziente con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Per uso oftalmico.

I pazienti devono essere informati di agitare bene il flacone prima dell'uso. Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza si è allentato rimuoverlo prima di usare il prodotto.

Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della sospensione, si deve porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone. Istruire i pazienti a conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

In caso di uso concomitante di più di un medicinale per uso oftalmico topico, i medicinali devono essere somministrati con un intervallo di almeno 5 minuti.
Gli unguenti oftalmici devono essere somministrati per ultimi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altri beta-bloccanti
- Ipersensibilità alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.4.)
- Malattia reattiva delle vie aeree, inclusi asma bronchiale e un'anamnesi di asma bronchiale, pneumopatia ostruttiva cronica grave.
- Bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pace-maker. Insufficienza cardiaca manifesta o shock cardiogeno.
- Rinite allergica grave
- Acidosi ipercloremica (vedere paragrafo 4.2).
- Compromissione renale grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sistemici

La brinzolamide e il timololo vengono assorbiti per via sistemica. A causa della componente beta- bloccante adrenergica del timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari ed altre reazioni indesiderate osservate con le sostanze beta-bloccanti adrenergiche somministrate per via sistemica. L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.
Poiché il medicinale è assorbito a livello sistemico, nei pazienti trattati con BRINTIDOX si possono riscontrare reazioni di ipersensibilità segnalate con i derivati delle sulfonamidi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) e la necrolisi epidermica tossica (toxic epidermal necrolysis, TEN). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati circa i segni e i sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si manifestano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, BRINTIDOX deve essere interrotto immediatamente.

Patologie Cardiache
In pazienti con malattie cardiovascolari (per esempio cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) ed ipotensione, la terapia con i beta-bloccanti deve essere valutata criticamente e deve essere presa in considerazione la terapia con altri principi attivi. In pazienti con malattie cardiovascolari devono essere monitorati segnali di peggioramento di tali malattie e reazioni indesiderate.

A causa dell'effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Disturbi vascolari
I pazienti con gravi alterazioni/disturbi circolatori periferici (per esempio gravi forme di malattia di Raynaud o di sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Ipertiroidismo
I beta-bloccanti possono anche mascherare i segni dell'ipertiroidismo.

Debolezza muscolare
È stato riportato che i medicinali beta-bloccanti adrenergici aumentano la debolezza muscolare correlata ad alcuni sintomi della miastenia (es. diplopia, ptosi e debolezza generalizzata).

Patologie respiratorie
Sono state riportate reazioni respiratorie, inclusa morte dovuta a broncospasmo in pazienti con asma, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

In pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica da lieve a moderata BRINTIDOX deve essere usato con cautela e solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale.

Ipoglicemia/diabete
I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti ad ipoglicemia spontanea o in pazienti affetti da diabete labile, in quanto i beta-bloccanti possono mascherare i segni ed i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

Disturbi dell'equilibrio acido/base
BRINTIDOX contiene brinzolamide, una sulfonamide. Con la somministrazione per via topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuibili alle sulfonamidi. Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di compromissione renale a causa del possibile rischio di acidosi metabolica. Sospendere l'uso di questo medicinale, se si osservano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità.

Prontezza mentale
Gli inibitori dell'anidrasi carbonica orali possono pregiudicare la capacità di svolgere compiti che richiedano prontezza mentale o coordinazione fisica. BRINTIDOX è assorbito a livello sistemico e quindi questo può accadere in seguito a somministrazione topica.

Reazioni anafilattiche
Durante l'assunzione di beta-bloccanti, i pazienti con un'anamnesi di atopia o di reazione anafilattica grave ad una pluralità di allergeni possono essere più reattivi al contatto ripetuto con tali allergeni e possono non rispondere alle dosi usuali di adrenalina impiegate per il trattamento di reazioni anafilattiche.

Distacco di coroide
È stato riportato distacco di coroide in seguito a somministrazione di terapia per la riduzione della produzione di umore acqueo (per esempio timololo, acetazolamide) dopo procedure filtranti.

Anestesia chirurgica
Le preparazioni oftalmologiche beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici beta-agonisti per esempio dell'adrenalina. L'anestesiologo deve essere informato quando il paziente sta assumendo timololo.

Terapia concomitante
L'effetto sulla pressione intra-oculare o gli effetti sistemici noti dei beta-bloccanti possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che ricevono già un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di tali pazienti deve essere attentamente monitorata. L'uso topico di due agenti beta-bloccanti adrenergici o di due inibitori dell'anidrasi carbonica non è raccomandato (v. paragrafo 4.5).

In pazienti in terapia con BRINTIDOX e un inibitore dell'anidrasi carbonica per via orale potrebbero manifestarsi effetti additivi sugli effetti sistemici noti degli inibitori dell'anidrasi carbonica. La somministrazione concomitante di BRINTIDOX e inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Effetti oculari
Esiste una esperienza limitata con BRINTIDOX nel trattamento di pazienti con glaucoma pseudoesfoliativo o pigmentario. Si deve prestare attenzione nel trattare questi pazienti ed è raccomandato monitorare strettamente la PIO.

BRINTIDOX non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e il suo utilizzo non è raccomandato in questi pazienti.

I beta-bloccanti oftalmici possono causare secchezza degli occhi. I pazienti con malattia corneale devono essere trattati con cautela.

Il possibile ruolo della brinzolamide sulla funzione dell'endotelio corneale di pazienti con cornee compromesse (in particolare in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale) non è stato studiato. Non sono stati studiati in modo specifico pazienti portatori di lenti a contatto e, in questi pazienti, è raccomandato un attento monitoraggio durante l'uso di brinzolamide, poiché gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono alterare l'idratazione corneale. Questo può portare a scompenso corneale ed edema e l'uso di lenti a contatto potrebbe aumentare i rischi per la cornea. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con cornee compromesse, così come i pazienti con diabete mellito o distrofie corneali.

BRINTIDOX può essere usato mentre si usano lenti a contatto sotto stretta osservazione (vedere sotto "Benzalconio cloruro").

Benzalconio cloruro
BRINTIDOX contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e di cui è nota l'azione di scolorimento delle lenti a contatto morbide. Il contatto con lenti a contatto morbide deve essere evitato. I pazienti devono essere informati di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di BRINTIDOX e di attendere 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.

È stato inoltre riportato che il benzalconio cloruro causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossica ulcerativa. È richiesto un attento monitoraggio in caso di uso frequente o prolungato.

Compromissione epatica
BRINTIDOX deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci con BRINTIDOX.

BRINTIDOX contiene brinzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica e, sebbene somministrato per via topica, viene assorbito a livello sistemico. Disturbi dell'equilibrio acido/base sono stati riportati con l'uso orale di inibitori dell'anidrasi carbonica. La possibilità di interazione deve essere considerata in pazienti in terapia con BRINTIDOX.

Esiste la possibilità di un effetto additivo sugli effetti sistemici noti della inibizione della anidrasi carbonica in pazienti trattati con inibitori orali dell'anidrasi carbonica e colliri contenenti brinzolamide. La somministrazione concomitante di colliri contenenti brinzolamide ed inibitori orali della anidrasi carbonica non è raccomandata.

Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Si prevede che gli inibitori di CYP3A4 come chetoconazolo, itraconazolo, clotrimazolo, ritonavir e troleandomicina possano inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. E' necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente gli inibitori CYP3A4. Tuttavia, dato che l'eliminazione avviene principalmente per la via renale, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile. La brinzolamide non è un inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450.

Potrebbero manifestarsi effetti additivi quali ipotensione e/o bradicardia marcata nei casi in cui un beta-bloccante in soluzione oftalmica venga somministrato in concomitanza con calcio-antagonisti orali, agenti beta-bloccanti adrenergici, antiaritmici (incluso amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina.

I beta-bloccanti possono ridurre la risposta alla adrenalina usata per il trattamento di reazioni anafilattiche. Si deve prestare particolare attenzione in pazienti con una storia di atopia o anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

La reazione ipertensiva all'improvvisa sospensione di clonidina può essere potenziata quando si assumono agenti beta-bloccanti. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di questo medicinale con la clonidina.

Durante il trattamento combinato con gli inibitori CYP2D6 (ad es. chinidina, fluoxetina, paroxetina) e il timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (ad es., riduzione della frequenza cardiaca, depressione). Si raccomanda cautela.

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto ipoglicemico degli agenti antidiabetici. I beta-bloccanti possono mascherare segni e sintomi di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).
Occasionalmente è stata riportata midriasi in seguito all'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici e adrenalina (epinefrina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non ci sono dati adeguati relativi all'uso oftalmico di brinzolamide e timololo nelle donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali con brinzolamide hanno mostrato tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione per via sistemica, vedere paragrafo 5.3. BRINTIDOX non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo nella crescita intra-uterina quando i beta-bloccanti sono somministrati per via orale. In aggiunta, quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al momento del parto, nei neonati sono stati osservati segni e sintomi degli effetti dei beta-bloccanti (per esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia). Se BRINTIDOX è somministrato fino al momento del parto, il neonato deve essere attentamente monitorato nei primi giorni di vita.

Allattamento
Non è noto se la brinzolamide per via oftalmica sia escreta nel latte materno umano. Studi condotti sugli animali hanno mostrato escrezione di brinzolamide nel latte materno in seguito a somministrazione per via orale, vedere paragrafo 5.3. I beta-bloccanti vengono escreti nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di somministrazione del timololo in collirio, è improbabile che nel latte materno siano presenti quantità sufficienti a produrre i sintomi clinici dei beta-bloccanti nel bambino. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.
Un rischio per i lattanti non può comunque essere escluso. La decisione di sospendere l'allattamento o la terapia con BRINTIDOX va presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati eseguiti studi atti a valutare l'effetto della somministrazione oculare topica di brinzolamide e timololo sulla fertilità umana.

I dati preclinici non evidenziano alcun effetto di brinzolamide o timololo sulla fertilità maschile o femminile dopo somministrazione orale. Non ci si attende effetti sulla fertilità maschile o femminile con l'uso di brinzolamide/timololo.

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

BRINTIDOX altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

L'annebbiamento transitorio della vista, nonché altri disturbi della visione, possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se al momento dell'instillazione si verifica un annebbiamento della vista, il paziente deve attendere che la vista torni nitida prima di guidare o utilizzare macchinari.

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica possono diminuire la capacità di eseguire operazioni che richiedano attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state visione offuscata, irritazione oculare e dolore oculare, che si sono verificate approssimativamente nel 2% fino al 7% dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e la sorveglianza post- marketing con BRINTIDOX ed i singoli componenti brinzolamide e timololo. Esse sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune (>1/10), comune (da >1/100 a <1/10), non comune (da >1/1.000 a <1/100), rara (da >1/10.000 a <1/1.000), molto rara (<1/10.000) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Termine Preferito MedDRA (v. 18.0)**
Infezioni ed infestazioni	Non nota: nasofaringite[3], faringite[3], sinusite[3], rinite[3]
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: conta leucocitaria diminuita[1] Non nota: conta eritrocitaria diminuita[3], cloruro ematico aumentato[3]
Disturbi del sistema immunitario	Non nota: anafilassi[2], shock anafilattico[1], reazioni allergiche sistemiche che includono angioedema[2], rash localizzato e generalizzato[2], ipersensibilità[1], orticaria[2], prurito[2]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota: ipoglicemia[2]
Disturbi psichiatrici	Rara: insonnia[1] Non nota: allucinazioni[2]depressione[1], perdita di memoria[2], apatia[3], umore depresso[3], calo della libido[3], incubi[2,3], nervosismo[3]
Patologie del sistema nervoso	Comune: disgeusia[1] Non nota: ischemia cerebrale[2], accidente cerebrovascolare[2], sincope[2], aumento di segni e sintomi della miastenia grave[2], sonnolenza[3], disfunzione motoria[3], amnesia[3], compromissione della memoria[3], parestesia[2,3], tremore[3], ipoestesia[3], ageusia[3], capogiro[1], cefalea[1]

Patologie dell'occhio	Comune: cheratite puntata[1], visione offuscata[1], dolore oculare[1], irritazione oculare[1] Non comune: cheratite[1, 2, 3], occhio secco[1], colorazione corneale[1], secrezione oculare[1], prurito oculare[1], sensazione di corpo estraneo negli occhi[1], iperemia oculare[1], iperemia congiuntivale[1] Rara: erosione corneale[1], flare della camera anteriore[1], fotofobia[1], aumento della lacrimazione[1], iperemia della sclera[1], eritema della palpebra[1], formazione di croste sul margine palpebrale[1] Non nota: rapporto fovea/disco del nervo ottico aumentato[3], distacco di coroide a seguito di chirurgia filtrante[2] (vedere paragrafo 4.4 Avverenze speciali e precauzioni di impiego), cheratopatia[3], difetto epiteliale della cornea[3], patologia dell'epitelio corneale[3], aumento della pressione incraoculare[3], deposito oculare[3], colorazione della cornea[3], edema corneale[3], diminuita sensibilità della cornea[2], congiuntivite[3], meibomite[3], diplopia[2, 3], abbagliamento[3], fotopsia[3], ridotta acuità visiva[3], compromissione della vista[1], pterigio[3], fastidio oculare[3], cheratocongiuntivite secca[3], ipoestesia dell'occhio[3], pigmentazione della sclera[3], cistisottocongiuntivale[3], disturbo visivo[3], gonfiore oculare[3], allergia oculare[3], madarosi[3], disturbo palpebrale[3], edema palpebrale[1], ptosi[2]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota: vertigini3, tinnito3
Patologie cardiache	Comune: diminuzione della frequenza cardiaca[1] Non nota: arresto cardiaco[2], insufficienza cardiaca[2], insufficienza cardiaca congestizia[2], blocco atrioventricolare[2], sofferenza cardio- respiratoria[3], angina pectoris[3], bradicardia[2,3], frequenza cardiaca irregolare[3], aritmia[2,3], palpitazioni[2,3], tachicardia[3], frequenza cardiaca aumentata[3], dolore al petto[2], edema[2]
Patologie vascolari	Non comune: pressione arteriosa ridotta[1] Non nota: ipotensione[2], ipertensione[3], pressione arteriosa aumentata[1], fenomeno di Raynaud[2], mani e piedi freddi[2]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: tosse[1] Rara: dolore orofaringeo[1], rinorrea[1] Non nota: broncospasmo[2] (prevalentemente in pazienti con preesistente malattia broncospastica), dispnea[1], asma[3], epistassi[1], iperreattività bronchiale[3], irritazione della gola[3], congestione nasale[3], congestione del tratto respiratorio superiore[3], perdita retronasale[3], starnuto[3], secchezza nasale[3]
Patologie gastrointestinali	Non nota: vomito[2,3], dolore addominale superiore[1], dolore addominale[2], diarrea[1], bocca secca[1], nausea[1], esofagite[3], dispepsia[2,3], fastidio addominale[3], fastidio allo stomaco[3], evacuazioni frequenti[3], patologia gastrointestinale[3], ipoestesia orale[3], parestesia orale[3], flatulenza[3]
Patologie epatobiliari	Non nota: test di funzione epatica anormale[3]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota: sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4) ,orticaria[3], eruzione maculo-papulosa[3], prurito generalizzato[3], tensione della cute[3], dermatite[3], alopecia[1], eruzione cutanea psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi[2], rash[1], eritema[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota: mialgia[1] spasmi muscolari[3], artralgia[3], dolore alla schiena[3], dolore alle estremità[3]
Patologie renali e urinarie	Non comune: ematuria[1] Non nota: dolore ai reni[3], pollachiuria[3]
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota: disfunzione erettile[3], disfunzione sessuale[2], calo della libido[2]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: malessere[1,3] Non nota: dolore al petto[1], dolore[3], affaticamento[1], astenia[2,3], fastidio al petto[3], sentirsi nervoso[3], irritabilità[3], edema periferico[3], residuo di farmaco[3]
Esami diagnostici	Non comune: aumento del potassio nel sangue[1], latticodeidrogenasi ematica aumentata[1]

1 reazioni avverse osservate per brinzolamide e timololo
2 reazioni avverse addizionali osservate con timolo in monoterapia
3 reazioni avverse addizionali osservate con brinzolamide in monoterapia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
La disgeusia (sapore amaro o insolito in bocca in seguito all'instillazione) è risultata una reazione avversa manifestatasi con frequenza a livello sistemico associata all'uso di BRINTIDOX durante gli studi clinici. Ciò é probabilmente dovuto al passaggio del collirio nel nasofaringe attraverso il canale nasolacrimale ed è attribuibile alla brinzolamide. L'occlusione nasolacrimale o la leggera chiusura della palpebra dopo l'instillazione può aiutare a ridurre il verificarsi di questo effetto (vedere paragrafo 4.2).

BRINTIDOX contiene brinzolamide, una sulfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica con assorbimento sistemico. Effetti gastrointestinali, sul sistema nervoso, ematologici, renali e metabolici sono generalmente associati agli inibitori sistemici dell'anidrasi carbonica. Lo stesso tipo di reazioni avverse attribuibili agli inibitori orali dell'anidrasi carbonica sono possibili con la somministrazione topica.

Il timololo viene assorbito nella circolazione sistemica. Questo può causare reazioni avverse simili a quelle rilevate con medicinali beta-bloccanti sistemici. Le reazioni indesiderate elencate includono reazioni riscontrate nella classe dei beta-bloccanti oftalmici. Ulteriori reazioni indesiderate associate all'uso dei singoli componenti che potrebbero verificarsi con BRINTIDOX sono incluse nella tabella riportata sopra L'incidenza di reazioni avverse sistemiche dopo somministrazione oftalmica topica è inferiore rispetto a quella rilevata dopo la somministrazione sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica
L'uso di BRINTIDOX non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

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

In caso di ingestione accidentale, i sintomi del sovradosaggio da beta bloccanti possono includere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca e broncospasmo.

In caso di sovradosaggio con BRINTIDOX collirio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. A causa della brinzolamide, possono verificarsi squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso centrale. Devono essere tenuti sotto controllo i livelli di elettroliti nel siero (in modo particolare il potassio) ed i livelli di pH del sangue. Gli studi hanno evidenziato che il timololo non si dializza prontamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Preparati antiglaucoma e miotici Codice ATC: S01ED51

Meccanismo d'azione

BRINTIDOX contiene due principi attivi: brinzolamide e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) elevata principalmente riducendo la secrezione di umor acqueo, ma attraverso meccanismi di azione differenti. L'effetto combinato di questi due principi attivi determina una ulteriore riduzione della PIO rispetto alla singola assunzione di ciascun componente.

La brinzolamide, è un potente inibitore dell'anidrasi carbonica umana II (CA-II), l'isoenzima predominante nell'occhio. L'inibizione dell'anidrasi carbonica a livello dei processi ciliari dell'occhio diminuisce la secrezione dell'umore acqueo, presumibilmente per un rallentamento della formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido.
Il timololo è un agente bloccante adrenergico non selettivo che non svolge attività simpaticomimetica intrinseca, attività deprimente diretta a livello del miocardio o attività stabilizzante di membrana. Studi di tonografia e fluorofotometria sull'uomo indicano che la sua azione predominante è correlata a una riduzione della formazione di umore acqueo e a un leggero aumento della facilità di deflusso.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici:
In uno studio clinico controllato a dodici mesi in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che, in base all'opinione dello sperimentatore potevano trarre beneficio da una terapia combinata e che presentavano una pressione intraoculare media al basale compresa tra 25 e 27 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare media di brinzolamide e timololo somministrato due volte al giorno è risultato compreso tra 7 e 9 mmHg. La non inferiorità di brinzolamide e timololo rispetto a dorzolamide 20 mg/ml + timololo 5 mg/ml nella riduzione della PIO media è stata dimostrata a tutti gli intervalli temporali a tutte le visite.

In uno studio clinico controllato a sei mesi in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare e pressione intraoculare media al basale compresa tra 25 e 27 mmHg, l'effetto di riduzione della pressione intraoculare media di brinzolamide e timololo somministrato due volte al giorno è risultato compreso tra 7 e 9 mmHg ed fino a 3 mmHg superiore a quella di brinzolamide 10 mg/ml somministrata due volte al giorno e fino a 2 mmHg superiore a quella di timololo 5 mg/ml somministrato due volte al giorno. Nel corso dello studio è stata osservata una riduzione statisticamente superiore nella PIO media rispetto sia alla brinzolamide che al timololo a tutti gli intervalli temporali a tutte le visite.

In tre studi clinici controllati, il fastidio oculare dopo instillazione di brinzolamide e timololo è risultato significativamente inferiore rispetto al fastidio avvertito in seguito all'instillazione di 20 mg/ml di dorzolamide + 5 mg/ml di timololo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
In seguito a somministrazione topica oculare, brinzolamide e timololo vengono assorbiti attraverso la cornea e nella circolazione sistemica. In uno studio di farmacocinetica, soggetti sani hanno ricevuto brinzolamide per via orale (1 mg) due volte al giorno per 2 settimane per abbreviare il tempo di raggiungimento dello stato stazionario prima di iniziare la somministrazione di brinzolamide e timololo. In seguito alla somministrazione di brinzolamide e timololo 2 volte al giorno per 13 settimane, il valore medio delle concentrazioni di brinzolamide nei globuli rossi (RBC) risultava pari a 18,8 ± 3,29 μM,18,1 ± 2,68 μM e 18,4 ± 3,01 μM rispettivamente a 4, 10 e 15 settimane, a dimostrazione che le concentrazioni di brinzolamide nei RBC allo stato stazionario sono state mantenute.

Allo stato stazionario, in seguito alla somministrazione di brinzolamide e timololo, il valore medio della Cmax e della AUC0-12h nel plasma del timololo è risultato minore rispettivamente del 27% e del 28% (Cmax: 0,824 ± 0,453 ng/ml; AUC0-12h: 4,71 ± 4,29 ng h/ml), rispetto alla somministrazione di 5 mg/ml di timololo (Cmax: 1,13 ± 0,494 ng/ml; AUC0-12h: 6,58 ± 3,18 ng h/ml). L'esposizione sistemica minore al timololo in seguito a somministrazione di brinzolamide e timololo non è clinicamente rilevante. In seguito alla somministrazione di brinzolamide e timololo, il valore medio della Cmax del timololo è stato raggiunto a 0,79 ± 0,45 ore.

Distribuzione

Il legame della brinzolamide alle proteine plasmatiche è moderato (circa il 60%). La brinzolamide viene sequestrata nei globuli rossi a causa del suo legame ad alta affinità alla CA-II ed in minor misura alla CA-I. Anche il suo metabolita N-desetil-brinzolamide attivo si accumula nei globuli rossi legandosi principalmente alla CA-I. L'affinità della brinzolamide e del metabolita alla CA contenuta nel globulo rosso e nel tessuto determina concentrazioni plasmatiche basse.
I dati relativi alla distribuzione nel tessuto oculare dei conigli hanno mostrato che il timololo può essere misurato nell'umore acqueo fino a 48 ore dopo la somministrazione di brinzolamide e timololo. Allo stato stazionario, il timololo viene rilevato nel plasma umano fino a 12 ore dopo la somministrazione di brinzolamide e timololo

Biotrasformazione

Le vie metaboliche della brinzolamide coinvolgono la N-dealchilazione, la O-dealchilazione e l'ossidazione della sua catena laterale N-propilica. Il N-desetil-brinzolamide è un metabolita principale della brinzolamide che si forma nell'uomo, in grado anche di legarsi alla CA-I in presenza di brinzolamide e di accumularsi nei globuli rossi. Studi in vitro hanno mostrato che il metabolismo della brinzolamide coinvolge principalmente l'isoenzima CYP3A4 nonché almeno altri quattro isoenzimi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9).

Il timololo viene metabolizzato per due vie. Una via produce una catena laterale etanolamminica sull'anello tiadiazolico e l'altra produce una catena laterale etanolica sull'atomo di azoto della morfolina ed una seconda catena laterale simile con un gruppo carbonile adiacente all'azoto. Il metabolismo del timololo è mediato principalmente dall'isoenzima CYP2D6.

Eliminazione

La brinzolamide è eliminata principalmente attraverso l'escrezione renale (approssimativamente al 60%). Circa il 20% della dose è stato ritrovato nelle urine come metabolita. La brinzolamide e l'N-desetil-brinzolamide sono i componenti principali ritrovati nelle urine, insieme a tracce (<1%) dei metaboliti N-desmetossipropil e O-desmetil.

Il timololo e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Circa il 20% di una dose di timololo viene escreta non modificata nelle urine e il resto viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti. Il t1/2 del timololo nel plasma è 4,8 ore dopo la somministrazione oculare di brinzolamide e timololo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Brinzolamide
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con la brinzolamide sulla base di studi di tossicità a singola dose tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno e irritazione topica oculare.

Studi di tossicità sullo sviluppo evolutivo dei conigli con dosi orali di brinzolamide fino a 6 mg/kg/die (214 volte la dose clinica giornaliera raccomandata di 28 µg/kg/die) non hanno evidenziato alcun effetto sullo sviluppo del feto nonostante una significativa tossicità materna. Studi simili nei ratti hanno mostrato una ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti da madri cui è stata somministrata brinzolamide a dosi di 18 mg/kg/die (642 volte la dose clinica giornaliera raccomandata), ma non a dosi di 6 mg/kg/die. Questi risultati si sono avuti a dosi che hanno causato acidosi metabolica con una riduzione della crescita di peso corporeo nelle madri e nel peso dei feti.
Una riduzione nel peso del feto dose-dipendente è stata osservata in piccoli di madri che hanno ricevuto brinzolamide oralmente con diminuzioni variabili da leggere (circa 5-6%) con 2 mg/kg/die fino a circa il 14% con 18 mg/kg/die. Durante l'allattamento, il livello a cui non si è prodotto effetto avverso nella prole è stato 5 mg/kg/die.

Timololo
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo con il timololo sulla base di studi di tossicità a singola dose, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno e irritazione topica oculare. Studi di tossicità riproduttiva con timololo hanno mostrato un ritardo dell'ossificazione fetale in ratti senza alcun effetto avverso sullo sviluppo postnatale (a 50 mg/kg/die o 3.500 volte la
dose clinica giornaliera di 14 µg /kg/die) e un aumento di riassorbimenti fetali nei conigli (a 90 mg/kg/die o 6.400 volte la dose clinica giornaliera).

6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Benzalconio cloruro Mannitolo (E421) Carbomer
Disodio edetato Sodio cloruro
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
30 mesi.

4 settimane dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone da 10 ml in polietilene a bassa densità (LDPE), con un contagocce con inserto in LDPE e un tappo in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 5 ml di sospensione
Astucci contenenti 1, 3 o 6 flaconi.
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 S.r.l.
Via Turati, 40
20121 Milano
Italia

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

BRINTIDOX 10 mg/ml + 5 mg/ml collirio, sospensione 1 flacone in LDPE da 5 ml con contagocce - AIC: 048087011
BRINTIDOX 10 mg/ml + 5 mg/ml collirio, sospensione 3 flaconi in LDPE da 5 ml con contagocce - AIC: 048087023
BRINTIDOX 10 mg/ml + 5 mg/ml collirio, sospensione 6 flacone in LDPE da 5 ml con contagocce - AIC: 048087035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Dicembre 2023