

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimonidina Colirteva 2 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 2,0 mg de tartrato de brimonidina, equivalente a 1,3 mg de brimonidina.

Excipientes con efecto conocido:

Contiene cloruro de benzalconio 0,05 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente de color amarillo verdoso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para disminuir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

- En monoterapia para pacientes en los que la terapia con betabloqueantes tópicos esté contraindicada.
- Como terapia coadyuvante con otros medicamentos indicados para reducir la presión intraocular cuando no se consigue la PIO deseada con un único medicamento (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis recomendada en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada es una gota en el/los ojo(s), afectado/s dos veces al día, con 12 horas de diferencia aproximadamente.

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Método de administración

Al igual que otros colirios, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante un minuto, inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Cuando se utilice más de un fármaco por vía oftálmica, las instilaciones deberán realizarse con un intervalo de 5 a 15 minutos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4)

Población pediátrica

No se han realizado ensayos clínicos en adolescentes (de 12 a 17 años)

Brimonidina no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años y está contraindicado en neonatos y niños (menores de 2 años) (Ver secciones 4.3, 4.4 y 4.9). Se sabe que se pueden producir reacciones adversas graves en neonatos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brimonidina Colirteva en niños.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Neonatos y niños (ver sección 4.8).
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), y en pacientes tratados con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica (p.e. antidepresivos tricíclicos y mianserina).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los niños a partir de 2 años, en especial en aquellos con un rango de edad entre 2 y 7 años y/o con un peso ≤ 20 kg, se deben tratar con precaución y monitorizarlos estrechamente debido a la alta incidencia y gravedad de somnolencia (ver sección 4.8).

Debe tenerse precaución cuando se tratan pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada.

Algunos pacientes (12,7%) presentaron una reacción ocular de tipo alérgico con brimonidina (ver sección 4.8 para más detalles) en los ensayos clínicos. Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento con brimonidina.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con brimonidina tartrato, en algunos casos asociadas a un incremento de la presión intraocular (PIO).

La brimonidina debe emplearse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, enfermedad de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangiítis obliterante.

No se ha estudiado brimonidina en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio como conservante.

Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar por lo menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se sabe que el cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El medicamento está contraindicado en pacientes recibiendo tratamiento con inhibidores de la MAO y pacientes en tratamiento con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (e.g. antidepresivos tricíclicos y mianserina) (ver sección 4.3).

Aunque no se han realizado estudios específicos de las interacciones de brimonidina con otros medicamentos, debe considerarse la posibilidad de un efecto aditivo o de potenciación con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de brimonidina. Se recomienda, no obstante, que se tomen precauciones, especialmente en los pacientes con tratamientos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes como p.e. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Tras la aplicación de brimonidina, se han observado en algunos pacientes descensos de la presión sanguínea sin significación clínica. Se recomienda precaución al emplear medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos de forma concomitante con brimonidina.

Se recomienda precaución cuando se inicie, o modifique la dosis, de un agente sistémico concomitante (independientemente de la forma farmacéutica), que pueda interaccionar con agonistas α -adrenérgicos o interferir con su actividad es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos p.e. isoprenalina, prazosina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No se ha establecido la seguridad de uso del fármaco durante el embarazo en humanos.

En estudios en animales, el tartrato de brimonidina no causó efectos teratogénicos. En conejos, en los que los niveles plasmáticos alcanzados con tartrato de brimonidina fueron superiores que en humanos, se observó un incremento en la pérdida de preimplantación y reducción en el crecimiento postnatal. Brimonidina sólo se utilizará durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

4.6.2 Lactancia

Se desconoce si la brimonidina se excreta por la leche materna. El compuesto se excreta por la leche de ratas en período de lactancia. Brimonidina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de brimonidina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede causar fatiga y/o somnolencia, por tanto puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La brimonidina puede provocar visión borrosa y/o alterada, lo que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar maquinas, especialmente por la noche o cuando exista poca luz. El paciente debe esperar hasta que estos síntomas desaparezcan antes de conducir o de utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son sequedad de boca, hiperemia ocular y quemazón/picor ocular, produciéndose en un 22 a 25% de los pacientes. Estas reacciones son generalmente transitorias, y normalmente su gravedad no requiere suspender el tratamiento.

Se produjeron síntomas de reacciones alérgicas en el 12,7% de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos (provocando la retirada en el 11,5% de los mismos); estos síntomas aparecieron entre los 3 y 9 meses en la mayoría de los pacientes.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas notificadas con una frecuencia mayor a un caso aislado, según la clasificación de órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen como muy frecuentes

($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos cardíacos			Palpitaciones/arritmias (incluyendo bradicardia y taquicardia)		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, somnolencia	Mareo, disgeusia			síncope
Trastornos oculares	Irritación ocular (hiperemia, quemazón/picor, prurito, sensación de cuerpo extraño, folículos conjuntivales); visión borrosa; Blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción ocular alérgica y conjuntivitis folicular.	Irritación local (hiperemia de párpado y edema, blefaritis, edema conjuntival y descarga, dolor ocular y lagrimeo), fotofobia, erosión corneal y coloración, sequedad ocular, palidez conjuntival, visión anormal, conjuntivitis.			Iritis (uveitis anterior), miosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Síntomas respiratorios de las vías aéreas superiores	Sequedad nasal	disnea	
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Síntomas gastrointestinales			
Trastornos vasculares					Hipertensión, hipotensión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia			
Trastornos hepatobiliares			Reacciones alérgicas sistémicas		
Trastornos psiquiátricos			Depresión		Insomnio

Las siguientes reacciones adversas se han identificado en la práctica clínica tras la comercialización del medicamento. Ya que se reportan voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no podemos establecer estimaciones de frecuencia.

Trastornos oculares

Frecuencia desconocida: iridociclitis (uveítis anterior), prurito palpebral

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: reacciones cutáneas, incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación

Población pediátrica

Se han notificado síntomas de sobredosis por brimonidina tales como pérdida de consciencia, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea, en algunos neonatos y niños pequeños a los que se les ha administrado brimonidina como parte del tratamiento del glaucoma congénito (ver sección 4.3)

En un ensayo de fase 3, de tres meses de duración, en el que se incluyeron niños de 2 a 7 años con glaucoma, no controlados con beta-bloqueantes, con brimonidina como tratamiento concomitante, se notificó una alta prevalencia de casos de somnolencia (55%). En el 8 % de los niños, se produjo de forma grave y hubo que interrumpir el tratamiento en el 13% de los casos. La incidencia de somnolencia disminuyó al aumentar la edad, siendo menor en el grupo de niños de 7 años (25%), pero se veía más afectada por el peso, produciéndose con mayor frecuencia en aquellos niños con un peso ≤ 20 Kg (63%) comparado con aquellos que pesan > 20 Kg (25%) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Sobredosis oftálmica (adultos):

En aquellos casos recibidos, los efectos notificados son generalmente los ya descritos como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica resultante de ingestión accidental (adultos):

Hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de brimonidina en adultos. Se han notificado dos casos de ingestión accidental en adultos, de 9-10 gotas de brimonidina. Los pacientes presentaron hipotensión después de la ingestión e hipertensión de rebote aproximadamente a las 8 horas de la ingesta. Ambos pacientes se recuperaron en 24 horas. No se observaron efectos adversos en el tercer paciente que tomó una cantidad desconocida de brimonidina por vía oral. El tratamiento para la sobredosis oral incluye tratamiento de soporte y sintomático; se deben mantener abiertas las vías aéreas del paciente. Se ha descrito que sobredosis orales de otros agonistas alfa-2 causan síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Población pediátrica:

Se han notificado o publicado efectos adversos graves por la ingestión involuntaria de brimonidina por niños. Los síntomas experimentados por los pacientes son depresión del SNC, coma típicamente temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y si se requiere, el ingreso en cuidados intensivos con intubación. Se notificó que todos los pacientes se recuperaron totalmente, normalmente entre las 6-24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico; Simpaticomiméticos en la terapia del glaucoma. Código ATC: S01EA05. Brimonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, siendo su selectividad por estos receptores del orden de mil veces superior, que por el receptor alfa-1.

Esta selectividad tiene como resultado la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en los microcapilares. La administración tópica de tartrato de brimonidina reduce la presión intraocular (PIO) en humanos, con efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares o pulmonares.

Se dispone de datos limitados para pacientes con asma bronquial mostrando ausencia de efectos adversos. La acción de Brimonidina Colirteva se inicia rápidamente, observándose el efecto hipotensor ocular máximo a las dos horas después de la instilación. En dos ensayos de 1 año de duración, la brimonidina redujo la presión intraocular (PIO) en valores medios de aproximadamente 4-6 mm Hg.

Los estudios fluorofotométricos en animales y en humanos sugieren que el tartrato de brimonidina presenta un doble mecanismo de acción. Se piensa que Brimonidina Colirteva puede disminuir la presión intraocular (PIO) disminuyendo la formación de humor acuoso y estimulando el flujo de salida uveoescleral.

Los ensayos clínicos muestran que brimonidina es eficaz cuando se administra en combinación con betabloqueantes tópicos. Estudios a corto plazo sugieren también que la brimonidina tiene un efecto aditivo clínicamente relevante al administrarlo en combinación con travoprost (6 semanas) y latanoprost (3 meses).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales

Tras la administración ocular de una solución al 0.2% dos veces al día, durante 10 días, las concentraciones plasmáticas, resultaron bajas (C_{max} media 0,06 ng/ml) Después de múltiples instilaciones (2 veces al día durante 10 días), se observó una ligera acumulación en sangre. El área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo durante 12 horas en estado estacionario (AUC_{0-12h}) fue de 0,31 ng.h/ml, en comparación con los 0,23 ng.h/ml tras la administración de la primera dosis. La semivida plasmática media en la circulación sistémica después de la aplicación tópica en humanos fue de aproximadamente 3 horas.

La fracción de brimonidina que se une a proteínas plasmáticas, después de una administración tópica en humanos es de aproximadamente el 29%. In vivo e in vitro, brimonidina se une de forma reversible a la melanina en los tejidos oculares. Tras la administración ocular durante 2 semanas, las concentraciones de brimonidina en iris, cuerpo ciliar y corioide-retina fueron de 3 a 17 veces superiores que las alcanzadas tras una dosis única. No se produce acumulación en ausencia de melanina.

La importancia de la unión a la melanina en humanos no está clara. Sin embargo, no se observó ninguna reacción adversa significativa a nivel ocular durante los exámenes biomicroscópicos realizados en ojos de pacientes tratados con brimonidina durante un período de hasta un año. Tampoco se detectó toxicidad a

nivel oftálmico durante un estudio de seguridad ocular de un año de duración realizado en monos, administrando aproximadamente cuatro veces la dosis recomendada de tartrato de brimonidina.

Tras la administración oral en humanos, brimonidina se absorbe bien y se elimina rápidamente. La mayor parte de la dosis (en torno al 75%) se excreta a través de la orina en forma de metabolitos en un período de 5 días; no se detecta fármaco inalterado en orina. Estudios in vitro, utilizando hígado animal y humano, indican que el metabolismo está mediado fundamentalmente por la aldehído oxidasa y el citocromo P450. Por tanto, la eliminación sistémica parece ser fundamentalmente mediante metabolismo hepático.

Perfil cinético:

Tras una única administración tópica de 0,08%, 0,2% y 0,5% no se observó una gran desviación en la C_{max} y AUC plasmática en proporción a la dosis.

b) Características en pacientes

Pacientes de edad avanzada:

La C_{max} , el AUC y la semivida aparente de eliminación de la brimonidina son similares en los pacientes de edad avanzada (personas de 65 años o más) tras una única dosis en comparación con adultos jóvenes, lo que indica que su absorción y eliminación sistémicas no están afectadas por la edad.

En base a los datos obtenidos en un ensayo clínico de 3 meses de duración, en los que estaban incluidos pacientes de edad avanzada, la exposición sistémica a brimonidina fue muy baja.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Alcohol polivinílico

Citrato de sodio

Ácido cítrico monohidratado

Cloruro sódico

Solución de cloruro de benzalconio al 50%

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico, o Hidróxido sódico para ajuste de pH.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Antes de la primera apertura: 2 años

Tras la primera apertura: 28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No refrigerar o congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fascos cuentagotas blancos de polietileno de baja densidad, con gotero blanco de polietileno de 35 microlitros y el tapón de rosca morado de polietileno de alta densidad con precinto de seguridad.

Brimonidina Colirteva está disponible en fascos de 5 ml, en cajas de 1, 3 o 6 fascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.471

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2015