

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimonidina Mylan 2 mg/ml colirio en solución.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 2 mg de tartrato de brimonidina, equivalente a 1,3 mg de brimonidina.
Excipiente con efecto conocido: 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 clara ligeramente amarillo verdosa, con un pH entre 5,5 a 6,5 y la osmolalidad de 275-315 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de 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

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada es de una gota de tartrato de brimonidina en el ojo, o los ojos afectados, dos veces al día, con 12 horas de diferencia aproximadamente. No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Tartrato de brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Tartrato de brimonidina no está recomendado para el uso en niños menores de 12 años y está contraindicado en neonatos y niños (menores de 2 años) (ver sección 4.3; sección 4.4 y sección 4.9). Se sabe que se pueden producirse reacciones adversas graves en neonatos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de tartrato de brimonidina en niños.

Método de administración

Vía oftalmológica

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. Esto debe realizarse 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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Neonatos y niños menores de 2 años (ver sección 4.8).
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Población pediátrica

Los niños a partir de 2 años, en especial en aquellos con un rango de edad entre los 2 y 7 años y/o con un peso inferior a los ≤ 20 kg, deben ser tratados con precaución y deben ser estrechamente monitorizados debida a la alta incidencia y la gravedad de somnolencia (ver sección 4.8).

Enfermedad cardiovascular

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

Reacciones alérgicas

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

Se ha informado de reacciones oculares de hipersensibilidad tardías relacionadas con tartrato de brimonidina, en algunos casos se asoció con un aumento de la presión intraocular.

Otras poblaciones especiales

Tartrato de brimonidina debe emplearse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangietis obliterante.

Los pacientes con insuficiencia renal / hepática

No se ha estudiado tartrato de brimonidina en pacientes con insuficiencia hepática o renal; deben tomarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes.

Excipientes

Este medicamento contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio en cada mililitro de colirio en solución. El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y cambiar su color. Retirar las lentes de contactos antes de la aplicación y esperar por lo menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular, síntomas de ojos secos y puede afectar a la película lagrimal y la superficie corneal. Debe ser usado con precaución en pacientes con ojos secos y en pacientes donde la cornea pueda estar comprometida. Monitorizar a los pacientes en caso de uso prolongado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tartrato de brimonidina está contraindicado en pacientes a tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y en pacientes 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 tartrato 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 tartrato de brimonidina. No obstante, se recomienda que se tomen precauciones, especialmente en los pacientes con tratamientos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes como p.ej. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Tras la aplicación de tartrato 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 cardíacos junto con tartrato de brimonidina.

Se recomienda precaución cuando se inicie, o se 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, p.ej. agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p.ej. isoprenalina, prazosina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de uso durante el embarazo.

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. -Tartrato de brimonidina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si los metabolitos del tartrato de brimonidina se excretan por la leche materna. El compuesto es excretado en la leche de ratas en período de lactancia. Tartrato de brimonidina no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del tartrato de brimonidina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de pequeña a moderada.

Tartrato de brimonidina puede causar fatiga y/o somnolencia, que puede reducir la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Tartrato de brimonidina puede provocar visión borrosa y/o visión alterada, lo que puede reducir la capacidad para conducir o utilizar máquinas, especialmente por la noche o cuando exista poca luz. El paciente debe esperar hasta que estos síntomas desaparezcan antes de conducir o usar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron 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 oculares alérgicas en el 12,7% de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos (provocando la retirada en el 11,5% de los sujetos); estos síntomas aparecieron entre los 3 y 9 meses en la mayoría de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas: 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).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: - Reacciones alérgicas sistémicas.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: - Depresión.

Muy raras: - Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: - Dolor de cabeza.

- Somnolencia.

Frecuentes: - Mareos.

- Alteración del gusto.

Muy raras: - Síncope.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: - Irritación ocular (hiperemia, ardor y escozor, prurito, sensación de cuerpo extraño, foliculos conjuntivales).

- Visión borrosa.

- Blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción alérgica ocular y conjuntivitis folicular.

Frecuentes: - Irritación local (hiperemia y edema de párpados, blefaritis, edema conjuntival y descarga, dolor ocular y lagrimeo).

- Fotofobia.

- Erosión corneal y tinción.

- Sequedad ocular.

- Palidez conjuntival.

- Visión anormal.

- Conjuntivitis.

Muy raras: - Iritis.

- Miosis.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: - Palpitaciones/arritmias (incluyendo bradicardia y taquicardia).

Trastornos vasculares

Muy raras: - Hipertensión

- Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: - Síntomas respiratorios de las vías aéreas superiores.

Poco frecuentes: - Sequedad nasal.

Raras: - Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: - Sequedad de boca.

Frecuentes: - Síntomas gastrointestinales.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: - Fatiga.

Frecuentes: - Astenia.

Las siguientes reacciones adversas han sido detectadas durante el uso post-comercialización de tartrato de brimonidina en la práctica clínica. Debido a que son notificadas voluntariamente de una población de un tamaño desconocido, no se puede estimar la frecuencia.

Frecuencia no conocida:

Trastornos oculares

- Iridociclitis (uveítis anterior).

- Prurito palpebral.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Reacciones cutáneas como eritema, edema facial, picor, erupción y vasodilatación.

Población pediátrica

Se han notificado en neonato y niños síntomas de sobredosificación de tartrato de brimonidina, como son la pérdida de consciencia, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea, en los casos en que tartrato de brimonidina ha sido utilizado como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito (ver sección 4.3).

En un ensayo de fase 3, de 3 meses de duración, en el que se incluyeron niños de 2 a 7 años con glaucoma, no controlados con beta-bloqueantes, con tartrato de brimonidina como coadyuvante del tratamiento se notificó una alta prevalencia de somnolencia (55%) siendo grave en el 8% de los niños, provocando la interrupción del tratamiento en el 13%. La incidencia de la somnolencia disminuyó al aumentar la edad, siendo menor en el grupo de niños de 7 años (25%), y se afectó más según el peso, produciéndose con más frecuencia en aquellos niños con un peso ≤ 20 kg (63%) comparados con los de peso >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 los casos notificados, en general, los síntomas que tuvieron lugar ya figuran como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica como consecuencia de la ingestión accidental (Adultos):

Hay escasa información con respecto a la ingestión accidental de tartrato de brimonidina en adultos.

La única reacción adversa notificada hasta la fecha fue la hipotensión. Se informó de que el episodio de hipotensión fue seguido de hipertensión como efecto rebote.

El tratamiento de una sobredosis vía oral incluye terapia de soporte y sintomática; mantener las vías respiratorias despejadas.

Sobredosis vía oral de otros alfa-2-agonistas que han sido notificadas, causaron síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Población pediátrica:

Se han notificado reacciones adversas graves tras la ingestión accidental de tartrato de brimonidina en niños. Los sujetos experimentaron síntomas de depresión del SNC, coma temporal o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y necesitaron el ingreso en cuidados intensivos con intubación si procedía. Se notificó que todos los sujetos tuvieron una recuperación total, por lo general entre 6-24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: simpaticomiméticos en la terapia del glaucoma.
Código ATC: S01EA 05.

Mecanismo de acción

Tartrato de brimonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, siendo su selectividad por estos receptores del orden de 1000 superior, que por el receptor alfa-1.

Esta selectividad tiene como resultado la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en los microcapilares, asociadas con los trasplantes de retina humanos.

Eficacia clínica y seguridad

La administración tópica de tartrato de brimonidina disminuye la presión intraocular (PIO) en humanos con un mínimo efecto en los parámetros cardiovasculares o pulmonares.

Se dispone de datos limitados para pacientes con asma bronquial mostrando ausencia de efectos adversos.

Tartrato de brimonidina tiene un rápido inicio de acción, observándose el efecto hipotensor ocular máximo a las dos horas después de la instilación. En dos ensayos de 1 año de duración, tartrato de brimonidina redujo la presión intraocular (PIO) en valores medios de aproximadamente 4-6 mm Hg.

Estudios fluorofotométricos en animales y humanos sugieren que el tartrato de brimonidina tiene un doble mecanismo de acción. Se piensa que tartrato de brimonidina puede disminuir la presión intraocular (PIO) disminuyendo la formación de humor acuoso y estimulando el flujo de salida uveoscleral.

Los ensayos clínicos muestran que tartrato de brimonidina es eficaz en combinación con beta-bloqueantes tópicos. Estudios a corto plazo sugieren también que tartrato de brimonidina tiene un efecto aditivo clínicamente relevante en combinación con travoprost (6 semanas) y latanoprost (3 meses).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Tartrato de brimonidina tiene una buena absorción tras la administración por vía oral.

Distribución

La fracción de tartrato de brimonidina que se une a proteínas plasmáticas, después de una dosificación tópica en humanos, es de aproximadamente el 29%.

In vivo e *in vitro*, tartrato de brimonidina se une de forma reversible a la melanina en los tejidos oculares. Tras la administración ocular durante 2 semanas, las concentraciones de tartrato 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 tartrato de brimonidina durante un periodo de hasta un año. Tampoco se detectó toxicidad a nivel oftálmico durante un estudio de seguridad ocular en monos, administrando aproximadamente cuatro veces la dosis recomendada de tartrato de brimonidina.

Biotransformación

Estudios *in vitro*, utilizando hígado animal y humano, indican que el metabolismo está mediado en gran parte por la aldehído oxidasa y el citocromo P450. Por tanto, la eliminación sistémica parece ser fundamentalmente un metabolismo hepático.

Eliminación

Tras la administración oral en humanos, tartrato de brimonidina se absorbe bien y se elimina rápidamente. La semivida plasmática media en la circulación sistémica después de la aplicación tópica en humanos fue de aproximadamente 3 horas.

La mayor parte de la dosis (alrededor del 75%) se excreta a través de la orina en forma de metabolitos en un período de 5 días; no se detecta fármaco inalterado en la orina.

Características en pacientes de edad avanzada:

La C_{max} , el AUC y la semivida aparente de eliminación de tartrato de 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 la eliminación sistémica no está afectada por la edad.

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

Linealidad / no linealidad

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo en más de 12 horas en estado estacionario (AUC_{0-12h}) fue 0,31 ng·h/ml, en comparación con 0,23 ng·h/ml después de la primera dosis. No se observó gran desviación de la proporcionalidad de dosis para plasma C_{max} y AUC después de una dosis tópica única de 0,08%, 0,2% y 0,5%.

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, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Alcohol polivinílico
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Agua purificada
Ácido clorhídrico diluido (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Antes de la primera apertura: 3 años.
Tras la primera apertura: utilizar en los 28 días siguientes.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución de 5 ml o 10 ml en frascos cuentagotas de polietileno de baja densidad (LDPE), con gotero de 35 microlitros y con un tapón de polietileno de alta densidad (HDPE).

Tamaños de envase: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml,
1 x 10 ml, 3 x 10 ml, 6 x 10 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70934

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

19/mayo/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021