

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimonidina Cinfa 2 mg/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 2,0 mg de tartrato de brimonidina, equivalente a 1,3 mg de brimonidina. Una gota de solución equivale aproximadamente a 35 microlitros y contiene 70 microgramos de tartrato de brimonidina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 1,8 microgramos de cloruro de benzalconio en cada gota equivalente a 0,05 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución transparente, de amarillo-verdosa a ligeramente amarillo-verdosa.

### 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 el tratamiento con betabloqueantes tópicos esté contraindicado.
- Como tratamiento 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

Vía oftálmica

*Dosis recomendada en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)*

La dosis recomendada es una gota de Brimonidina Cinfa, en el/los ojo(s), afectado/s dos veces al día, con un intervalo entre dosis, de aproximadamente 12 horas. No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

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 medicamento por vía oftálmica, las instilaciones deberán realizarse con un intervalo de 5 a 15 minutos.

*Uso en insuficiencia renal y hepática*

No se han realizado estudios con Brimonidina Cinfa en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4)

*Uso en pacientes pediátricos*

Brimonidina Cinfa está contraindicado en neonatos y niños (menores de 2 años) y su uso no está recomendado en niños menores de 12 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 Cinfa en niños.

No se han realizado ensayos clínicos en adolescentes (12-17 años).

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Neonatos y niños.
- 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

Se debe tratar con precaución y hacer un cuidadoso seguimiento de los niños de 2 años de edad o menores, y especialmente a aquellos niños con rango de edad comprendida entre los 2 y 7 años y/o que pesen 20 kg o menos, debido a la alta incidencia y gravedad de somnolencia (ver sección 4.8).

Se deben tomar precauciones especiales en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable e incontrolada.

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con brimonidina tartrato 2 mg/ml, en algunos casos asociados a un incremento de la PIO.

Brimonidina Cinfa debe emplearse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante. No se ha estudiado el uso de Brimonidina Cinfa en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo tanto, deben tomarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 1,8 microgramos de cloruro de benzalconio en cada gota equivalente a 0,05 mg/ml.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Brimonidina tartrato está contraindicado en pacientes recibiendo tratamiento con inhibidores de la monoaminaoxidasa (IMAO) y pacientes en tratamiento con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica. (e.g. antidepresivos tricíclicos y mianserina).

Aunque no se han realizado estudios específicos de las interacciones de Brimonidina Cinfa 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 relativos al nivel de catecolaminas circulantes tras la administración de Brimonidina Cinfa. Se recomienda, no obstante, que se tomen precauciones 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 Brimonidina Cinfa, se han observado en algunos pacientes descensos

de la presión sanguínea insignificantes desde el punto de vista clínico. Se recomienda precaución al emplear medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos de forma concomitante con tartrato de brimonidina.

Se recomienda precaución cuando se inicie, o modifique la dosis, de un agente sistémico concomitante (independientemente de la forma farmacéutica), que pueda interactuar con agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos o interferir con su actividad es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p.ej. isoprenalina, prazosin).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad de uso del medicamento 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 a los alcanzados en humanos, se observó un aumento en la pérdida preimplantación y reducción en el crecimiento postnatal. Solo se utilizará Brimonidina Cinfa durante el embarazo si el potencial beneficioso para la madre justifica el riesgo para el feto.

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

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Brimonidina puede producir visión borrosa y/o alterada, fatiga y/o somnolencia, que puede afectar a 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 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.

Las reacciones adversas se presentan 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 cardíacos

Poco frecuentes:

palpitaciones /arritmias (incluyendo bradicardia y taquicardia)

##### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza
- somnolencia

Frecuentes:

- alteración del gusto
- mareos

Muy raras:

- síncope

#### Trastornos oculares

Muy frecuentes:

- irritación ocular incluida reacción alérgica (hiperemia, quemazón y picor, prurito, sensación de cuerpo extraño, folículos conjuntivales)
- visión borrosa
- blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción ocular alérgica y conjuntivitis folicular.

Frecuentes:

- 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

Muy raras:

- iritis (uveítis anterior)
- miosis

#### 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 vasculares

Muy raras:

- hipertensión
- hipotensión

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:

- fatiga

Frecuentes:

- astenia

#### Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes:

- reacciones alérgicas sistémicas

#### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes:

- depresión

Muy raras:

insomnio

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

#### *Frecuencia desconocida:*

Trastornos oculares

- iridociclitis (uveitis anterior)
- prurito palpebral

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

- reacciones cutáneas incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación

En casos en los que la brimonidina se ha utilizado como parte de un tratamiento médico de glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis de brimonidina tales como pérdida de consciencia, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea en neonatos y niños que han estado recibiendo brimonidina (ver sección 4.3). En un estudio de 3 meses de fase 3 en niños con glaucoma con edad comprendida entre 2 y 7 años, inadecuadamente controlados con betabloqueantes, se notificó una prevalencia elevada de somnolencia (55%) con brimonidina como tratamiento complementario. En el 8% de los niños, este efecto fue grave y condujo a la interrupción del tratamiento en un 13%. La incidencia de somnolencia disminuía a medida que aumentaba la edad siendo menor en el grupo de la edad de 7 años (25%), pero estaba más afectada por el peso, de manera que ocurría más frecuentemente en aquellos niños con un peso menor o igual 20 kg (63%) en comparación con aquellos con peso superior a 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**

### Adultos

Sobredosis oftálmica:

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

Sobredosis sistémica por ingestión accidental:

Hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de brimonidina en adultos. El único efecto adverso notificado hasta la fecha fue la hipotensión. Se reportó que el episodio hipotensivo fue seguido por hipertensión de rebote.

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 publicado o notificado reacciones adversas graves tras la ingestión accidental de brimodinina en pacientes pediátricos. Los sujetos experimentaron síntomas de depresión del Sistema Nervioso Central, coma normalmente transitorio o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y necesidad de ingresos en cuidados intensivos con intubación en aquellos casos en los que estaba indicado. Todos los pacientes sujetos se recuperaron totalmente, normalmente dentro de las siguientes 6-24 horas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Simpatomiméticos en la terapia del glaucoma; Código ATC: S01EA05.

La 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, asociadas con los trasplantes de retina humanos.

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 la brimonidina 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 en colirio en solución, 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 la brimonidina puede disminuir la presión intraocular (PIO) disminuyendo la formación de humor acuoso y estimulando el flujo de salida uveoescleral.

Los ensayos clínicos muestran que la brimonidina en colirio en solución 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<sub>max</sub> 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<sub>0-12h</sub>) 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 aproximadamente del 29%.

In vivo e in vitro, la 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 coroides-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 significativa 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, la 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 Características en pacientes de edad avanzada:

La  $C_{max}$ , el AUC y la semivida aparente de eliminación 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 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 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

Cloruro de benzalconio  
Alcohol polivinílico  
Cloruro sódico  
Citrato sódico, dihidrato  
Ácido cítrico, monohidratado  
Agua para preparaciones inyectables  
Ácido clorhídrico al 10% (para ajuste del pH), o  
Hidróxido sódico 1 N (para ajuste de pH).

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### **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**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Fascos cuentagotas blancos de polietileno de baja densidad, con gotero de 35 microlitros con tapón de rosca convencional de poliestireno.

Tamaños de envases:

Un frasco que contiene 5 ml de colirio en solución.

3 fascos que contienen cada uno 5 ml de colirio en solución 6 fascos que contienen cada uno 5 ml de colirio en solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Laboratorios Cinfa, S.A.

Carretera Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta

31620 Huarte (Navarra) - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.405

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

26/10/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2021