

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimonidina Vir 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.

1 gota de solución contiene 65,2 microgramos de tartrato de brimonidina que equivale a 43 microgramos de brimonidina.

Excipiente(s) con efectos conocidos: cada ml de solución contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución

Solución transparente de color amarillo verdoso a color amarillo verdoso pálido.

pH 5,5 – 6,5, osmolaridad 0,290 – 0,335 osmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Brimonidina Vir está indicado 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

La dosis recomendada es una gota de Brimonidina Vir 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.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

La 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 Vir 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 la brimonidina en niños.

Forma de administración

Vía oftálmica.

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 15 minutos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados 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.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 2 mg/ml, colirio en solución (ver sección 4.8 para más detalles) en los ensayos clínicos. Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento con Brimonidina Vir.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular tardía con brimonidina 2 mg/ml, colirio en solución y algunas de ellas están asociadas con un aumento de la PIO.

Brimonidina Vir 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 2 mg/ml, colirio en solución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Población pediátrica

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 de somnolencia (ver sección 4.8).

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.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Dado que Brimonidina Vir contiene cloruro de benzalconio, se requiere un control estrecho en una administración frecuente o prolongada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Brimonidina Vir está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la MAO y con antidepresivos que afectan a la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina), (ver sección 4.3).

Aunque no se han realizado estudios específicos de las interacciones con brimonidina 2 mg/ml, colirio en solución, 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 2 mg/ml, colirio en solución. 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.ej. clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Tras la aplicación de brimonidina 2 mg/ml, colirio en solución, 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 Vir.

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 α -adrenérgicos o interferir con su actividad es decir, 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 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 Vir sólo se utilizará durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

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 Vir no se debe administrar a mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brimonidina Vir puede causar fatiga y/o somnolencia, por tanto puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Brimonidina Vir puede provocar visión borrosa y/o alterada), 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); éstos 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 ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raras ($>1/10.000$ 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: mareo, disgeusia

Muy raras: síncope

Trastornos oculares

Muy frecuentes: 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,

Frecuentes: irritación local (hiperemia de párpado y edema, blefaritis, edema conjuntival y descarga, dolor ocular y lagrimeo), fotofobia, erosión de la córnea y coloración, 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 alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga

Frecuentes: astenia

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de brimonidina 2 mg/ml, colirio en solución durante la experiencia clínica, puesto que se han notificado de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no pueden realizarse estimaciones de frecuencia:

Frecuencia no conocida:

Trastornos oculares

- iridociclitis (uveítis anterior)
- prurito del párpado

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- reacción cutánea incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción cutánea y vasodilatación

Se han notificado síntomas de sobredosis por brimonidina tales como pérdida de consciencia, letargia, 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 2 mg/ml, colirio en solución como tratamiento complementario, 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 nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Sobredosis oftálmica (Adultos):

Los casos notificados son generalmente los indicados como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica resultante de ingestión accidental (Adultos):

No existe experiencia en adultos sobre el caso de ingestión accidental de brimonidina por esta vía. La única reacción adversa notificada hasta la fecha fue hipotensión seguida de hipertensión de rebote.

El tratamiento de sobredosis oral incluye la terapia sintomática y de soporte, deberán mantenerse las vías respiratorias del paciente.

Se ha notificado que las sobredosis orales con otros agonistas alfa-2 causan síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargia, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsión.

Población pediátrica

Se han notificado o publicado en Allergan efectos adversos graves por la ingestión involuntaria de brimonidina 2 mg/ml, colirio en solución por niños. Los síntomas experimentados por los pacientes son depresión del SNC, coma típicamente temporal o bajo nivel de conciencia, letargia, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez 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: Oftalmológicos, Simpaticomiméticos en la terapia del glaucoma, código ATC: S01EA05.

Mecanismo de acción

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.

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

Efectos farmacodinámicos

La brimonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2. 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.

Eficacia y seguridad clínicas

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

La acción de la brimonidina 2 mg/ml en colirio en solución 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 2 mg/ml en colirio en solución, redujo la presión intraocular (PIO) en valores medios de aproximadamente 4-6 mm Hg.

Los ensayos clínicos muestran que la brimonidina 2 mg/ml en colirio en solución es eficaz cuando se administra en combinación con betabloqueantes tópicos. Estudios a corto plazo sugieren también que la brimonidina 2 mg/ml en colirio en solución tiene un efecto aditivo clínicamente relevante al administrarlo en combinación con travoprost (6 semanas) y latanoprost (3 meses).

Población pediátrica

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

La brimonidina no está recomendada 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 la brimonidina en niños.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración ocular de una solución al 2 mg/ml dos veces al día, durante 10 días, las concentraciones plasmáticas, resultaron bajas (C_{max} media 0,06 ng/ml).

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.

Tras la administración oral en humanos, la brimonidina se absorbe bien y se elimina rápidamente.

Distribución

Se detectó una leve concentración plasmática tras múltiples instalaciones (2 veces al día, durante 10 días).

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.

Biotransformación

Tras la administración oral, 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 sustancia activa 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.

Eliminación

La semivida plasmática media en la circulación sistémica después de la aplicación tópica en humanos fue de aproximadamente 3 horas.

La eliminación sistémica parece ser fundamentalmente mediante metabolismo hepático.

Linealidad/no linealidad

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.

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 y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Solución de cloruro de benzalconio
- Alcohol polivinílico
- Citrato de sodio
- Ácido cítrico monohidratado
- Cloruro sódico
- Agua purificada
- Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
- Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la primera apertura: 28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de conservación especiales.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico de polietileno de baja densidad con gotero de polietileno de baja densidad y tapón hermético de rosca de polietileno de alta densidad.

Cada frasco contiene 5 ml de colirio en solución.

Tamaño del envase: 1 x 5 ml

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

INDUSTRIA QUIMICA Y FARMACEUTICA VIR, S.A.
Laguna, 66-68-70. Poligono Industrial Urtinsa II
28923,Alcorcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80.888

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

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2014.