

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimvera 2 mg/ml colirio en solución en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Una gota contiene 0,06-0,07 mg de tartrato de brimonidina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio, solución en envase unidosis (colirio).

Solución transparente de color ligeramente amarillo-verdoso (pH 5,5-6,5, osmolalidad 275-315 mOsm/kg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Como monoterapia en pacientes para los que está contraindicado el tratamiento con betabloqueantes tópicos.
- 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 de una gota de Brimvera 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.

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática

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

Población pediátrica

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

No se recomienda el uso de Brimvera en niños menores de 12 años y está contraindicado en neonatos y niños de menos de 2 años (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.9). Se sabe que pueden producirse reacciones adversas graves en neonatos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de brimonidina en niños.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Como con cualquier colirio, 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 medicamento por vía oftálmica tópica, los diferentes medicamentos deberán instilarse con un intervalo de 5 a 15 minutos entre ellos.

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 tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), y pacientes tratados con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Durante los ensayos clínicos, algunos pacientes (12,7%) presentaron una reacción ocular de tipo alérgico con la formulación de brimonidina colirio con conservantes en envase multidosis (ver detalles en la sección 4.8). Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento con Brimvera.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con la formulación de brimonidina colirio con conservantes en envase multidosis, en algunos casos asociados a un incremento de la PIO.

Brimvera debe emplearse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, síndrome de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante.

No se ha estudiado Brimvera en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de éstos pacientes.

Población pediátrica

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Brimvera está contraindicado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y pacientes en tratamiento con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica. (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina), (ver sección 4.3).

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción de brimonidina con otros medicamentos, debe considerarse la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación cuando se administre junto 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 colirio. 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 o reserpina.

En algunos pacientes se han observado descensos de la presión sanguínea tras la aplicación de brimonidina colirio, pero que no tuvieron relevancia clínica. Se recomienda precaución cuando se utilicen medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos de forma concomitante con Brimvera.

Se recomienda precaución cuando se inicie (o modifique la dosis) de cualquier medicamento sistémico administrado de forma concomitante (independientemente de la forma farmacéutica), y que pueda

interaccionar 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 de este medicamento durante el embarazo en humanos. En estudios en animales, 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 durante el tratamiento en humanos, se observó un aumento de pérdidas preimplantación y reducción en el crecimiento postnatal. Brimvera 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 en la leche materna. El compuesto se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. Brimvera no se debe administrar a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brimvera puede causar fatiga y/o somnolencia, por tanto puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Brimvera puede provocar visión borrosa y/o alterada, lo que puede afectar a la capacidad para conducir o manejar maquinaria, especialmente por la noche o cuando haya poca luz. El paciente debe esperar a que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con brimonidina colirio con conservantes 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 no de una severidad que requiera suspender el tratamiento.

Para brimonidina colirio con conservantes, se notificaron síntomas de reacciones alérgicas en el 12,7% de los pacientes que participaron en ensayos clínicos (ocasionando la retirada del 11,5% de los mismos) y su aparición se produjo entre los 3 y 9 meses en la mayoría de ellos.

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 (< 10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado los siguientes efectos adversos para brimonidina colirio con conservantes y pueden ocurrir también con el colirio sin conservantes Brimvera:

<i>Trastornos cardíacos</i>	
Poco frecuentes:	palpitaciones/arritmias (incluyendo bradicardia y taquicardia)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	

Muy frecuentes:	dolor de cabeza, somnolencia
Frecuentes:	mareo, disgeusia
Muy raras:	síncope
<i>Trastornos oculares</i>	
Muy frecuentes:	- irritación ocular (hiperemia, quemazón y escozor, 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 secreción, dolor ocular y lagrimeo) - fotofobia - erosión corneal y coloración - sequedad ocular - palidez conjuntival - visión anormal - conjuntivitis
Muy raras:	- iritis - miosis
Frecuencia no conocida*	- iridociclitis (uveítis anterior) - prurito palpebral
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes:	síntomas respiratorios superiores
Poco frecuentes:	sequedad nasal
Raras:	disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	sequedad bucal
Frecuentes:	síntomas gastrointestinales
<i>Trastornos vasculares</i>	
Muy raras:	hipertensión, hipotensión
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	
Frecuencia no conocida*	reacciones cutáneas incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	fatiga
Frecuentes:	astenia
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	
Poco frecuentes:	reacciones alérgicas sistémicas
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes:	depresión
Muy raras:	insomnio

*Estas reacciones adversas se han identificado en la práctica clínica tras la comercialización de brimonidina colirio con conservantes. No es posible realizar cálculos de frecuencias, por tratarse de información voluntaria de una población de tamaño desconocido.

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 menores de 2 años que han estado recibiendo brimonidina (ver sección 4.3).

En un estudio de 3 meses, de fase 3 en niños de edad comprendida entre 2 y 7 años, con glaucoma inadecuadamente controlados con betabloqueantes, se notificó una prevalencia elevada de somnolencia (55%) con la formulación multidosis de brimonidina colirio con conservantes 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 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 a 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: 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 por ingestión accidental (Adultos):

Hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de brimonidina en adultos. El único efecto adverso notificado hasta la fecha fue hipotensión. Se notificó 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 permeables 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 brimonidina colirio con conservantes 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, que requirieron ingreso en cuidados intensivos con intubación en aquellos casos en los que estaba indicado. Todos los pacientes se recuperaron totalmente, normalmente dentro de las siguientes 6-24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Simpaticomiméticos para el tratamiento del glaucoma, código ATC: S01EA 05.

Brimonidina es un agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos, 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 a 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 en pacientes con asma bronquial mostrando ausencia de efectos adversos.

Brimonidina tiene un rápido inicio de acción, observándose el efecto hipotensor ocular máximo a las dos horas después de la instilación de la formulación de brimonidina con conservantes. En dos ensayos de 1 año de duración, brimonidina colirio con conservantes 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 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 también sugieren que brimonidina tiene un efecto aditivo clínicamente relevante al administrarlo en combinación con travoprost (6 semanas) y latanoprost (3 meses).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Tras la administración ocular de una solución con conservantes al 0,2% de tartrato brimonidina colirio, dos veces al día durante 10 días, las concentraciones plasmáticas fueron 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 la administración tópica en humanos es de aproximadamente un 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 en la zona de la retina próxima a la coroides 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 oculares en pacientes tratados con brimonidina colirio con conservantes 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 farmacocinético:

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

Características en pacientes

Características en 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 la administración de una única dosis en comparación con adultos jóvenes, lo que indica que su absorción y eliminación sistémicas no están afectadas por la edad. Considerando los datos obtenidos en un ensayo clínico de 3 meses de duración, en los que se incluían 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

Poli (alcohol vinílico)
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidratado
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH) o
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

No utilizar una vez transcurridos 3 meses desde la apertura del sobre de aluminio.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El contenido de un envase unidosis se ha de utilizar inmediatamente después de la apertura.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Brimvera 2 mg/ml colirio en solución en envase unidosis está envasado en envases unidosis transparentes de polietileno de baja densidad (LDPE). 2 tiras de 5 envases unidosis cada una, se envasan en un sobre de aluminio laminado.

Se comercializa en cajas que contienen 30, 60 o 120 envases unidosis que contienen 0,35 ml de solución cada una.

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

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Passeig de la Zona Franca, 109
08038 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.283

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

Septiembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019