

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alfadina 2 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 2 mg de tartrato de brimonidina, equivalentes 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 transparente, ligeramente amarillo verdosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular elevada (PIO) 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:

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada es de una gota de Alfadina 2 mg/ml colirio en solución en el ojo o los ojos afectados dos veces al día, con un intervalo entre dosis, de aproximadamente 12 horas. No se requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o 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 (12 a 17 años).

No se recomienda el uso de Alfadina 2 mg/ml colirio en solución en niños menores de 12 años y está contraindicado en neonatos y niños de menos de 2 años (ver sección 4.3; sección 4.4 y sección 4.9). Se sabe que pueden producirse reacciones adversas graves en neonatos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Alfadina 2 mg/ml colirio en solución en niños.

Método de administración

Al igual que con 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.

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 monoamino oxidasa (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

Población pediátrica

Los niños de 2 ó más años, especialmente los que tienen entre 2 y 7 años de edad y/o con un peso inferior a los 20 kg deben ser vigilados estrechamente debido a la gran incidencia de somnolencia (ver sección 4.8.).

Conviene tener precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares graves o inestable no controladas.

Durante los ensayos clínicos, algunos pacientes (12,7%) sufrieron una reacción ocular de tipo alérgico con brimonidina (ver sección 4.8). Si se observan reacciones alérgicas, debe detenerse el tratamiento con Alfadina 2 mg/ml colirio en solución.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad ocular diferida con brimonidina y, en algunos casos, se han asociado a un aumento de la PIO.

Alfadina 2 mg/ml colirio en solución debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangítis obliterante.

Brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo tanto, conviene actuar con precaución en el tratamiento de estos pacientes.

Alfadina 2 mg/ml colirio en solución puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio como conservante. Debe evitarse el contacto con las lentes de contacto blandas. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio produce decoloración en las lentes de contacto blandas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alfadina 2 mg/ml colirio en solución contraindicada en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y pacientes que están tomando antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina), (ver sección 4.3).

Aunque no se han realizados estudios de interacciones de fármacos específicos con brimonidina, conviene tener presente la posibilidad de que surjan efectos aditivos o potenciadores con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

No existen datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes tras la administración de brimonidina. No obstante, se recomienda tener precaución con los pacientes que estén tomando medicamentos que puedan afectar al metabolismo y la absorción de las aminoras circulantes, por ejemplo, clorpromacina, metilfenidato o reserpina.

Tras aplicar brimonidina, se apreció un descenso clínicamente insignificante de la presión sanguínea en algunos pacientes. Se recomienda tener precaución en el uso de fármacos como los antihipertensivos o los glucósidos cardiacos de forma concomitante con Alfadina 2 mg/ml colirio en solución.

Se aconseja tener precaución al iniciar (o cambiar la dosis) de un agente sistémico concomitantes (independientemente de cuál sea su forma farmacéutica) que pueda interactuar con los agonistas α -adrenérgicos o interferir en su actividad, es decir, agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico, por ejemplo (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 con animales, el tartrato de brimonidina no causó ningún efecto teratogénico. En conejos, en los que los niveles plasmáticos alcanzados con tartrato de brimonidina fueron superiores que en humanos, se observó un aumento de las pérdidas preimplantación y una reducción en el crecimiento postnatal. Alfadina 2 mg/ml colirio en solución sólo debería utilizarse durante el embarazo si el potencial 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. Alfadina 2 mg/ml colirio en solución no se debe administrar a mujeres en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Alfadina 2 mg/ml colirio en solución sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Alfadina 2 mg/ml colirio en solución puede causar fatiga o somnolencia, por tanto puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Alfadina 2 mg/ml colirio en solución puede provocar visión borrosa o anómala, lo que incapacita la conducción o el uso de maquinaria, especialmente por la noche o con poca luz. El paciente debe esperar a que desaparezcan estos síntomas para conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son sequedad de boca, hiperemia ocular y quemazón o 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.

Dentro de cada grupo de frecuencias, se enumeran a continuación las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad. Se ha empleado la terminología siguiente para clasificar la incidencia de los efectos adversos:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$);	
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$);	
Infrecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);	
Raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);	
Muy raras	($< 1/10.000$)	
Frecuencia desconocida		(no es posible calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardiacos

Infrecuentes -palpitaciones o arritmias (incluida bradicardia y taquicardia)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes -cefalea
-somnolencia

Frecuentes -mareos
-alteración del sabor

Muy raros -síncope

Trastornos oculares

Muy frecuentes -irritación ocular, incluidas las reacciones alérgicas (hiperemia, quemazón y picazón, prurito, sensación de cuerpo extraño, folículos conjuntivales)
-visión borrosa
-blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción alérgica ocular y conjuntivitis folicular

Frecuentes -irritación local (hiperemia de párpado y edema, blefaritis, edema conjuntival y descarga, dolor ocular y lagrimeo)
-fotofobia
-erosión y coloración corneal
-sequedad ocular
-palidez conjuntival
-visión anómala
-conjuntivitis.

Muy raros -iritis
-miosis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes -síntomas respiratorios superiores

Infrecuentes -sequedad nasal
Raros -disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes -sequedad bucal
Frecuentes -síntomas gastrointestinales

Trastornos vasculares

Muy raros -hipertensión
-hipotensión

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes -fatiga
Frecuentes -astenia

Trastornos del sistema inmune

Infrecuentes -reacciones alérgicas sistémicas

Trastornos psiquiátricos

Infrecuentes -depresión
Muy raros -insomnio

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Alfadina 2 mg/ml colirio en solución en la práctica clínica tras su comercialización. No es posible realizar cálculos de frecuencias por tratarse de información voluntaria de una población de tamaño desconocido.

Trastornos oculares

Frecuencia desconocida: - iridociclitis (uveitis anterior)
- prurito en los párpados

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: - reacciones cutáneas, como eritema, edema facial, prurito, sarpullido y vasodilatación.

En los casos en que brimonidina se haya utilizado como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito, se han comunicado síntomas por sobredosis de brimonidina como desmayos, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea en neonatos y niños pequeños a los que se les administra brimonidina (ver la sección 4.3).

En un estudio de fase 3 de tres meses en niños de edades comprendidas entre los dos y siete años con glaucoma, controlado inadecuadamente con betabloqueantes, se informó de una elevada prevalencia de somnolencia (55 %) con Alfadina 2 mg/ml colirio en solución como tratamiento complementario. En el 8 % de los niños, resultó ser grave, por lo que se interrumpió el tratamiento en el 13 %. La incidencia de somnolencia disminuyó a medida que aumentaba la edad, obteniéndose el valor más bajo en el grupo de edad de siete años (25 %), pero se vio más afectada por el peso, con una incidencia más frecuente en los niños que pesaban < 20 kg (63 %) frente a los que pesaban > 20 kg (25 %) (ver la 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 recibidos, las incidencias notificadas han sido, por lo general, las relacionadas como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica por ingestión accidental (adultos):

Existe muy poca información relativa la ingestión accidental de brimonidina en adultos.

El único caso adverso notificado hasta la fecha ha sido la hipotensión. Se informó de que al episodio hipotensor le siguió una hipertensión de rebote.

El tratamiento de una sobredosis oral comprende tratamiento sintomático y de apoyo; deben controlarse las vías aéreas del paciente.

Se ha informado de que las sobredosis orales de otros agonistas alfa-2 provocan síntomas de hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y apoplejía.

Población pediátrica

Se han publicado o notificado informes de efectos adversos graves tras la ingestión involuntaria de Alfadina 2 mg/ml colirio en solución por sujetos pediátricos. Los sujetos experimentaron síntomas de depresión del SNC, normalmente coma transitorio o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y tuvieron que ingresar en cuidados intensivos con intubación si así se indicaba. Se informó que todos los sujetos se recuperaron completamente, normalmente transcurridas de 6 a 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: simpaticomiméticos para el tratamiento del glaucoma.

Código ATC: S01E A 05.

Mecanismo de acción

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, asociados con los xenoinjertos retinales humanos.

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

La acción de brimonidina se inicia rápidamente, observándose el efecto hipotensor ocular máximo a las dos horas después de la instilación. En dos estudios de 1 año de duración, brimonidina redujo la presión intraocular (PIO) en valores medios de aproximadamente 4 y 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 reducir la presión intraocular (PIO) disminuyendo la formación de humor acuoso y estimulando el flujo de salida uveoescleral.

Los estudios clínicos muestran que la 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 cuando se administra 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. 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.

Distribución

La fracción 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, 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 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 esclarecida. 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.

Metabolismo o Biotransformación

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.

Eliminación

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

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 periodo de 5 días; no se detecta fármaco inalterado en orina.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

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.

Características en pacientes ancianos:

La C_{max} , el AUC y la semivida aparente de eliminación de la brimonidina son similares en los ancianos (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 ancianos, 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 de 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 monohidratado

Agua purificada

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Antes de la primera apertura: 4 años

Tras la primera apertura: utilizar en un periodo de 28 días.

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 blanco de baja densidad (LDPE) con gotero de polietileno transparente de baja densidad (LDPE) (aproximadamente 35 microlitros) y un tapón cuentagotas de polietileno blanco 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

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

Bausch & Lomb S.A.
Avda. Valdelaparra 4.
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71358

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

15/02/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2016