

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimonidina/Timolol Sandoz 2 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene:

2,0 mg de brimonidina, tartrato, equivalente a 1,3 mg de brimonidina.

5,0 mg de timolol, como 6,8 mg de timolol, maleato.

*Excipiente con efecto conocido:*

Contiene 0,05 mg/ml de cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

Solución clara, de color amarillo verdosa libre de partículas.

La solución tiene un pH entre 6,5 y 7,3 y osmolalidad de 260 a 330 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular en los que el tratamiento con beta-bloqueantes tópicos no es suficiente.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Posología en adultos (incluidas personas de edad avanzada)*

La dosis recomendada es de una gota de brimonidina/timolol en el(los) ojo(s) afectado(s) dos veces al día, con 12 horas de diferencia aproximadamente. Si se está utilizando más de un medicamento tópico oftálmico, éstos se deben administrar con un intervalo de, al menos, 5 minutos.

*Población pediátrica*

Brimonidina/timolol está contraindicado en neonatos y bebés (menores de 2 años de edad) (ver secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 4.9).

La seguridad y eficacia de brimonidina/timolol en niños y adolescentes (2 a 17 años de edad) no ha sido establecida y por tanto, su uso no está recomendado en niños o adolescentes (ver secciones 4.4 y 4.8).

*Uso en insuficiencia renal y hepática*

Brimonidina/timolol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por consiguiente, se debe tener precaución con el tratamiento de estos pacientes.

##### Método de administración

Como con cualquier colirio, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) o cerrar los ojos durante dos minutos,

inmediatamente después de la instilación de cada gota. Esto puede disminuir las reacciones adversas sistémicas y aumentar la actividad local.

Para evitar la contaminación del ojo o del colirio no permita que el gotero entre en contacto con cualquier superficie.

#### Forma de administración

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluidos asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta, shock cardiogénico.
- Uso en neonatos y niños (menores de 2 años) (ver sección 4.8).
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).
- 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 de 2 años de edad y en adelante, especialmente aquellos con edades comprendidas entre 2 y 7 años y/o cuyo peso sea  $\leq$  a 20 Kg, se deben tratar con precaución y se les debe hacer un seguimiento de cerca debido a la alta incidencia y gravedad de la somnolencia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de brimonidina/timolol en niños y adolescentes (de 2 a 17 años) (ver sección 4.2 y 4.8).

En ensayos clínicos con brimonidina/timolol, algunos pacientes presentaron reacciones oculares de tipo alérgico (conjuntivitis alérgica y blefaritis alérgica). La conjuntivitis alérgica se presentó en el 5,2% de los pacientes. Aparecía entre los 3 y 9 meses dando lugar a un porcentaje de interrupción del tratamiento del 3,1%. La blefaritis alérgica se presentó en raras ocasiones (<1%). Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento con brimonidina/timolol.

Se han notificado casos de reacciones retardadas de hipersensibilidad con tartrato de brimonidina en solución oftálmica al 0,2 %, algunos de estos casos han sido asociados con un aumento de la PIO.

Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, brimonidina/timolol puede ser absorbido sistémicamente. No se ha observado ningún aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales. Sin embargo, debido al componente beta-adrenérgico, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que los observados con los bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

#### *Trastornos cardiacos*

Se han detectado reacciones cardiacas incluyendo raramente muerte asociada con fallo cardiaco tras la administracion de timolol. En pacientes con enfermedades cardiacas (como enfermedad cardiaca coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardiaca) y en tratamiento hipotensor con beta-bloqueantes, deben ser cuidadosamente evaluados y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se debe observar si existen signos de deterioro de estas enfermedades y/o reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, únicamente se debe utilizar betabloqueantes con precaución en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Al igual que con los betabloqueantes sistémicos, si se necesita suspender el tratamiento en los pacientes con cardiopatía coronaria, se debe retirar el tratamiento de una manera gradual a fin de evitar trastornos del ritmo, infarto de miocardio o muerte súbita.

#### *Trastornos vasculares*

Se debe tratar con precaución a los pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves (como formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

#### *Trastornos respiratorios*

Se han notificado reacciones respiratorias, incluido muerte por broncoespasmo, en pacientes con asma, tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Brimonidina/timolol se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada, y sólo cuando el beneficio potencial supere el posible riesgo.

#### *Hipoglucemia/diabetes*

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes que presenten hipoglucemia espontánea o pacientes con diabetes lábil, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia aguda.

#### *Hipertiroidismo*

Los betabloqueantes pueden enmascarar también los signos de hipertiroidismo.

Se debe tener precaución al tratar con brimonidina/timolol a pacientes que padezcan acidosis metabólica y feocromocitoma no tratada.

#### *Trastornos corneales*

Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedad corneal se deben tratar con precaución.

#### *Otros agentes beta-bloqueantes*

El efecto en la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico, pueden verse potenciados cuando se administra timolol a pacientes que ya están en tratamiento con un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se debe vigilar de cerca. No se recomienda el uso de dos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

#### *Reacciones anafilácticas*

Mientras reciben betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica grave a una variedad de alérgenos es posible que sean más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos y que no respondan a la dosis usual de adrenalina usada para tratar las reacciones anafilácticas.

#### *Desprendimiento coroidal*

Se han notificado casos de desprendimiento coroidal con administración de tratamiento supresor acuoso (p. ej.: timolol, acetazolamida) tras llevar a cabo procesos de filtración.

#### *Anestesia quirúrgica*

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inhibir los efectos beta-agonistas sistémicos; por ejemplo, adrenalina. Se debe informar al anestesiista si el paciente está en tratamiento con timolol.

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis, el tratamiento con timolol se ha asociado a hipotensión pronunciada.

#### *Uso en deportistas*

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene timolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

#### *Otra información*

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio.

Evitar el contacto con lentes de contacto blandas.

Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Altera el color de las lentes de contacto blandas.

No se ha estudiado el uso de brimonidina/timolol en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

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

No se han realizado estudios de interacción específicos con brimonidina/timolol en combinación fija. Aunque no se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas con brimonidina/timolol, se debe considerar la posibilidad teórica de un efecto aditivo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes, o anestésicos).

Cuando se administran concomitantemente colirios betabloqueantes con bloqueantes de los canales de calcio, agentes betabloqueantes adrenérgicos, antiarrítmicos (incluido amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpatomiméticos o guanitidina orales, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que ocasionen hipotensión, y/o una bradicardia marcada. Además, después de la aplicación de brimonidina, se han notificado casos muy raros (<1 en 10.000) de hipotensión. Por consiguiente, se aconseja tener precaución al usar brimonidina/timolol con antihipertensivos sistémicos.

Se han descrito ocasionalmente, casos de midriasis cuando se han utilizado de forma concomitante betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Los beta-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los agentes antidiabéticos.

Los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección 4.4).

La reacción hipertensiva a la interrupción súbita de clonidina puede verse potenciada durante la administración de beta-bloqueantes.

Se ha notificado beta-bloqueo sistémico potenciado (p.ej.: disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (p. ej.: quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

El uso concomitante de un beta-bloqueante con anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4), por lo tanto, debe informarse al anestesista de que el paciente está en tratamiento con brimonidina/timolol.

Se debe tener precaución al utilizar brimonidina/timolol concomitantemente con productos de contraste yodados o con lidocaina administrada por vía intravenosa.

Cimetidina, hidralazina y el alcohol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de timolol.

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de brimonidina/timolol. No obstante, se aconseja tener precaución en pacientes que reciban medicación que pueda afectar el metabolismo y la captación de aminas circulantes, p.ej.: clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Se aconseja tener precaución al iniciar el uso (o cambiar 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 del receptor adrenérgico, p. ej.: isoprenalina, prazosina.

Aunque no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas específicas con brimonidina/timolol, se debe considerar la posibilidad teórica de un efecto reductor aditivo de la PIO con prostamidas, prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica y pilocarpina.

Brimonidina está contraindicado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) y en pacientes en tratamiento con antidepresivos que afecten la transmisión noradregénica (p.ej.: antidepresivos tricíclicos y miaserina), (ver sección 4.3). Los pacientes que hayan sido tratados con IMAO deberán esperar 14 días tras suspender la administración de éstos, antes de iniciar el tratamiento con brimonidina/timolol.

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

##### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de brimonidina/timolol en combinación fija en mujeres embarazadas. No se debe utilizar brimonidina/timolol durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Para reducir la absorción sistémica ver sección 4.2.

##### *Tartrato de brimonidina*

No hay datos suficientes sobre el uso de tartrato de brimonidina en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de dosis altas en la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

##### *Timolol*

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción a dosis significativamente mayores que las que se utilizarían en la práctica clínica (ver sección 5.3.).

En estudios epidemiológicos no se han detectado efectos de malformaciones pero se ha observado un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino con la administración de beta-bloqueantes por vía oral. Se han observado también signos y síntomas de bloqueo beta (p. ej.: bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) en neonatos cuando se han administrado beta-bloqueantes hasta el momento del parto. Por tanto, en caso de administrar brimonidina/timolol durante el embarazo y hasta el final del mismo, se debe monitorizar estrechamente al neonato durante los primeros días de vida.

##### Lactancia

##### *Tartrato de Brimonidina*

Se desconoce si brimonidina se excreta en la leche materna, pero se sabe que se excreta en la leche de las ratas lactantes.

##### *Timolol*

Los betabloqueantes se excretan en leche materna. Sin embargo, en dosis terapéuticas de timolol en colirio, es improbable que aparezca una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de betabloqueo en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2

Brimonidina/timolol no se debe utilizar durante la lactancia.

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

La influencia de brimonidina/timolol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Brimonidina/Timolol puede causar visión borrosa transitoria, alteraciones visuales fatiga y/o somnolencia que puede reducir la capacidad para conducir o utilizar máquinas. El paciente debe esperar hasta que estos síntomas desaparezcan antes de conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

En base a datos clínicos de 12 meses, las reacciones farmacológicas adversas que se han descrito con mayor frecuencia son hiperemia conjuntival (aproximadamente en 15% de los pacientes) y sensación de ardor en el ojo (aproximadamente un 11% de los pacientes). La mayoría de estos casos fueron leves y condujeron a tasas de suspensión de sólo un 3,4% y 0,5%, respectivamente.

Durante los ensayos clínicos con brimonidina/timolol, se notificaron las siguientes reacciones adversas:

##### *Trastornos oculares*

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): hiperemia conjuntival, sensación de ardor.

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): sensación de picor en el ojo, conjuntivitis alérgica, erosión corneal, queratitis punteada superficial, prurito ocular, foliculosis conjuntival, perturbación visual, blefaritis, epífora, sequedad de ojo, descarga ocular, dolor ocular, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): empeoramiento de la agudeza visual, edema conjuntival, conjuntivitis folicular, blefaritis alérgica, conjuntivitis, flotante vítreo, astenopia, fotofobia, hipertrofia papilar, dolor palpebral, blanqueado conjuntival, edema corneal, infiltrados corneales, desprendimiento vítreo.

##### *Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): depresión.

##### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): somnolencia, cefalea.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): mareos, síncope.

##### *Trastornos cardiacos*

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones.

##### *Trastornos vasculares*

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): hipertensión.

##### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): rinitis, sequedad nasal.

##### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): sequedad bucal.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): alteración del gusto, náuseas, diarrea.

##### *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): edema palpebral, prurito palpebral, eritema palpebral.

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): dermatitis alérgica por contacto.

##### *Trastornos generales y condiciones del lugar de administración*

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): condiciones asténicas.

Las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de brimonidina/timolol son las siguientes:

##### *Trastornos oculares*

Frecuencia no conocida: visión borrosa.

#### *Trastornos cardíacos*

Frecuencia no conocida: arritmia, bradicardia, taquicardia.

#### *Trastornos vasculares*

Frecuencia no conocida: hipotensión.

#### *Trastornos de la piel*

Frecuencia no conocida: eritema facial.

Reacciones adversas adicionales que se han notificado con uno de los componentes y que también pueden producirse con brimonidina/timolol:

#### *Brimonidina*

*Trastornos oculares:* iritis, iridociclitis (anteriormente uveítis), miosis.

*Trastornos psiquiátricos:* insomnio.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* síntomas en el tracto respiratorio superior, disnea.

*Trastornos gastrointestinales:* síntomas gastrointestinales.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* reacciones alérgicas sistémicas.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* reacciones en la piel, incluyendo eritema, edema facial, prurito, rash y vasodilatación.

En aquellos casos en los que brimonidina se ha utilizado como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis con brimonidina/timolol tales como: pérdida de conciencia, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea en neonatos y niños (menores de 2 años de edad) en tratamiento con brimonidina (ver sección 4.3.).

Se ha notificado una elevada incidencia de somnolencia en niños de 2 años de edad y mayores, especialmente aquellos entre 2 y 7 años y/o de peso  $\leq$  a 20 Kg (ver sección 4.4).

#### *Timolol*

Al igual que otros medicamentos oftálmicos tópicos, brimonidina/timolol (brimonidina tartrato /timolol) se absorben en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede causar reacciones adversas similares a las observadas con los agentes betabloqueantes sistémicos.

La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es menor que con la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Se enumeran a continuación reacciones adversas adicionales que han sido observadas con los betabloqueantes oftálmicos y que potencialmente pueden ocurrir con brimonidina/timolol:

*Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción cutánea localizada y generalizada, prurito, reacción anafiláctica.

*Trastornos del metabolismo:* hipoglucemia.

*Trastornos psiquiátricos:* insomnio, pesadillas, pérdida de memoria, alucinaciones.

*Trastornos del sistema nervioso:* accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento de signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia.

*Trastornos oculares:* queratitis, desprendimiento coroidal tras cirugía de filtración (ver sección 4.4.), sensibilidad corneal disminuida, erosión corneal, ptosis, diplopía.

*Trastornos cardiacos:* dolor en el pecho, edema, bloqueo auriculoventricular, parada cardiaca, insuficiencia cardiaca.

*Trastornos vasculares:* fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* broncoespasmo (principalmente en pacientes con enfermedad broncoespástica pre-existente), disnea, tos.

*Trastornos gastrointestinales:* dispepsia, dolor abdominal, vómitos.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis, erupción cutánea.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* mialgia.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* disfunción sexual, disminución de la libido.

*Trastornos generales y en el lugar de administración:* fatiga.

Reacciones adversas notificadas en colirios que contienen fosfatos

Se han notificado casos de calcificación corneal muy raramente en asociación con el uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con daño corneal significativo.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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](http://www.notificaram.es).

## **4.9. Sobredosis**

Se han notificado casos raros de sobredosis con brimonidina/timolol en humanos sin dar lugar a un brote de reacciones adversas. En caso de sobredosis el tratamiento es sintomático y de soporte, se debe monitorizar la respiración del paciente.

### Brimonidina

*Sobredosis a nivel oftálmico (Adultos):*

En aquellos casos en los que se ha notificado han sido generalmente aquellos que ya están enumerados en las reacciones adversas.

*Sobredosis sistémica a causa de ingestión accidental (Adultos):*

Existe muy poca información acerca de la ingestión accidental de brimonidina en adultos. La única reacción adversa notificada hasta la fecha han sido casos de hipotensión. Se han notificado casos de episodios hipotensivos seguidos de un efecto rebote de hipotensión. Se han descrito sobredosis orales de otros alfa-2-agonistas que causan síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

### Población Pediátrica

Se han publicado o notificado varios informes de reacciones adversas graves tras la ingestión accidental de brimonidina en pacientes pediátricos. Los pacientes experimentaron síntomas de depresión del SNC, coma normalmente temporal o bajo nivel de conciencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia y apnea y requirieron el ingreso en cuidados intensivos con intubación si así procedía. Se notificó que todos los pacientes se recuperaron completamente, generalmente entre 6-24 horas.

### Timolol

Los síntomas de sobredosis sistémica con timolol incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareos y parada cardíaca. Un estudio de pacientes mostró que timolol no se dializa fácilmente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológico - preparados contra el glaucoma y mióticos - Agentes beta-bloqueantes - timolol en combinación.

Código ATC: S01ED51

### Mecanismo de acción

La combinación fija contiene dos principios activos: brimonidina tartrato y timolol maleato. Estos dos

componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) elevada mediante mecanismos de acción complementarios y el efecto combinado da como resultado una mayor reducción de la PIO que con uno u otro compuesto administrado separadamente. Brimonidina/timolol tiene un comienzo de acción rápido.

Brimonidina tartrato es un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es 1.000 veces más selectivo para el adrenoceptor alfa-2 que para el adrenoceptor alfa-1. Esta selectividad evita la midriasis, y la ausencia de vasoconstricción de los microvasos asociada a los xenoinjertos retinales humanos.

Se considera que brimonidina tartrato reduce la PIO aumentando el flujo de salida uveoscleral y reduciendo la formación de humor acuoso.

Timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub> que no tiene actividad simpatomimética intrínseca, depresora directa del miocardio, o anestésica local (estabilizadora de membrana) significativa. Timolol disminuye la PIO reduciendo la formación de humor acuoso. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción preciso, pero es probable que se produzca una inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclica causado por una estimulación beta-adrenérgica endógena.

### Eficacia clínica

En tres estudios clínicos doble ciego y controlados, la combinación fija de brimonidina/timolol (dos veces al día) produjo una disminución aditiva clínicamente significativa de la PIO diurna media respecto a timolol (dos veces al día) y brimonidina (dos veces al día o tres veces al día) cuando se administraron como monoterapia. En un estudio en pacientes cuya PIO no se vio suficientemente controlada después de un período de inicio de 3 semanas, como mínimo, con cualquier monoterapia, se observaron disminuciones adicionales de la PIO diurna media de 4,5, 3,3 y 3,5 mmHg durante 3 meses de tratamiento para la combinación fija (dos veces al día), timolol (dos veces al día) y brimonidina (dos veces al día), respectivamente. En este estudio, a dosis basales, solo se pudo demostrar una disminución adicional significativa de la PIO respecto a brimonidina pero no a timolol, no obstante se observó una tendencia positiva con superioridad en todos los demás puntos de determinación. En todos los datos obtenidos en los otros dos ensayos clínicos se observó superioridad estadística frente a timolol.

Además, el efecto reductor de la PIO de la combinación fija de brimonidina/timolol fue sistemáticamente no inferior al que se obtiene con la terapia adyuvante de brimonidina y timolol (cada uno dos veces al día).

Se ha mostrado que el efecto reductor de la PIO de la combinación fijada tartrato de brimonidina/timolol se mantiene en estudios doble ciego de hasta 12 meses.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Brimonidina/timolol*

Se determinaron las concentraciones de brimonidina y timolol en plasma en un estudio cruzado que comparaba los tratamientos de monoterapia con el tratamiento de combinación fija con tartrato de brimonidina y timolol en sujetos sanos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las AUC de brimonidina o timolol entre el tratamiento de la combinación fijada y los tratamientos de monoterapia respectivos. Los valores medios de C<sub>máx</sub> en plasma para brimonidina y timolol después de la dosis con la combinación fijada fueron de 0,0327 y 0,406 ng/ml respectivamente.

### *Brimonidina*

Después de la administración ocular de una solución de colirio al 0,2% en seres humanos, las concentraciones de brimonidina en plasma son bajas. Brimonidina no se metaboliza ampliamente en el ojo humano y la unión con proteínas plasmáticas en los seres humanos es de aproximadamente 29%. La semivida aparente media en la circulación sistémica fue de aproximadamente 3 horas después de dosificación tópica en el ser humano.

Después de la administración oral en el ser humano, brimonidina se absorbe bien y se elimina rápidamente. La mayor parte de la dosis (alrededor del 74% de la dosis) se excretó como metabolitos en orina en el

transcurso de cinco días; no se detectó medicamento inalterado en la orina. Los estudios in vitro, usando hígado animal y humano, indican que el metabolismo se ve mediado en gran parte por la aldehído oxidasa y el citocromo P450. Por lo tanto, la eliminación sistémica parece ser principalmente un metabolismo hepático.

Brimonidina se une amplia y reversiblemente a la melanina en los tejidos oculares sin ningún efecto perjudicial. La acumulación no se produce en ausencia de melanina.

Brimonidina no se metaboliza en gran medida en los ojos humanos.

#### *Timolol*

Después de la administración ocular de una solución de colirio al 0,5% en seres humanos sometidos a cirugía de cataratas, la concentración máxima de timolol fue de 898 ng/ml en el humor acuoso después de una hora de la dosis. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente donde se metaboliza ampliamente en el hígado. La semivida de timolol en plasma es de unas 7 horas. Timolol se metaboliza parcialmente en el hígado, excretándose timolol y sus metabolitos por el riñón. Timolol no se une ampliamente a proteínas plasmáticas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales está bien establecido. Los datos no-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales en farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y estudios carcinogénicos. Los estudios de toxicidad de dosis repetida adicionales en la combinación fija también mostraron que no supone ningún riesgo especial para los seres humanos.

#### *Brimonidina*

Brimonidina tartrato no provocó ningún efecto teratogénico en animales, pero causó abortos en conejos y reducción del crecimiento post natal en ratas sometidas a exposiciones sistémicas de aproximadamente 37 y 134 veces que las utilizadas en el tratamiento en humanos respectivamente.

#### *Timolol*

En estudios realizados con animales, se ha observado que los beta-bloqueantes provocaron una reducción en el flujo sanguíneo umbilical, reducción del crecimiento fetal, retraso en la osificación e incremento de la muerte fetal y postnatal, pero no teratogeneicidad. Con la administración de altas dosis de timolol a las madres, se observó embriotoxicidad (resorción) en conejos y fetotoxicidad (retraso en la osificación) en ratas. Los estudios de teratogeneicidad en ratones, ratas y conejos tratados con dosis orales de timolol de hasta 4200 veces superiores a las dosis diarias de la combinación fija de brimonidina/timolol en humanos no mostraron evidencia de malformaciones fetales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio  
Fosfato de sodio monobásico monohidrato  
Fosfato de sodio dibásico heptahidrato  
Ácido clorhídrico o hidróxido sódico para  
ajustar el pH  
Agua para inyección

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

Tras la primera apertura: usar en 4 semanas.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Frasco blanco de LDPE con cuentagotas natural de LDPE, con tapón de color blanco de HDPE.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml y 6 x 5 ml.

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

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

Julio 2015

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

Enero 2020