

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Un ml de solución contiene:

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

5,0 mg de timolol, equivalente a 6,8 mg de maleato de timolol.

2.2.1 Excipiente(s) 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 amarillo verdosa, libre de partículas.

El pH de la solución está comprendido entre 6,5 y 7,3.

La osmolalidad de la solución está comprendida entre 260 y 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

Para evitar la contaminación del ojo o del colirio, evite el contacto del gotero con cualquier superficie.

4.2.1 Posología

Dosis recomendada en adultos (incluyendo 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.

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.

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.

Población pediátrica

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

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brimonidina/Timolol en niños y adolescentes (de 2 a 17 años), por lo que su uso no está recomendado en esta población (ver también secciones 4.4 y 4.8).

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 el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardiaca 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 en adelante, especialmente aquellos con edades comprendidas entre 2 y 7 años y/o cuyo peso sea ≤ 20 Kg, se deben tratar con precaución y se les debe hacer un seguimiento de cerca debido a una alta incidencia e intensidad de somnolencia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de brimonidina/timolol en niños y adolescentes (de 2 a 17 años) (ver secciones 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 reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2%, en algunos casos asociadas con un incremento 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. 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. Ver sección 4.2, para reducir la absorción sistémica.

Trastornos cardiacos:

Se han notificado casos de reacciones cardiacas incluyendo raramente la muerte asociada a una insuficiencia cardiaca después de la administración 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 deberá considerarse el tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiacas deberá observarse si existen signos de deterioro de estas enfermedades y/o reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, únicamente se utilizarán betabloqueantes con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco 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:

Deberá tratarse con precaución a los pacientes con trastornos circulatorios periféricos severos (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 deberá usarse 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 deben administrarse 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 deberá 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 deben tratarse 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 deberá observarse 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 (por 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 anestesista si el paciente está en tratamiento con timolol.

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

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio. Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar por lo menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con 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 con la combinación fija brimonidina timolol. 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 comunicado 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 betabloqueantes 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 comunicado el betabloqueo sistémico potenciado (p.ej. disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (por ejemplo, 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 ello debe informarse al anestesista de que el paciente está en tratamiento con brimonidina/timolol.

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

La cimetidina, la 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 recibiendo 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 α -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.

La brimonidina está contraindicada en pacientes que estén en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) y pacientes con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (como antidepresivos tricíclicos y mianserina) (ver sección 4.3). Los pacientes que hayan sido tratados con IMAO

deberán esperar 14 días tras suspender la administración de estos, antes de iniciar el tratamiento con brimonidina/timolol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de la combinación fija brimonidina timolol en mujeres embarazadas. No se recomienda 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 clínicos suficientes sobre el uso de tartrato de brimonidina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de dosis altas en la madre (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Timolol

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción a dosis significativamente superiores a las utilizadas 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.

4.6.2 Lactancia

Tartrato de brimonidina

Se desconoce si brimonidina se excreta en la leche humana, sin embargo, datos disponibles en ratas muestran que el principio activo se excreta en la leche.

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 debe utilizarse 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, alteración visual, 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 del ojo, descarga ocular, dolor ocular, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Mareos, síncope

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones

Trastornos vasculares

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Rinitis, sequedad nasal

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Alteración del sabor, náuseas, diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ 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 visto con uno de los componentes y que pueden también potencialmente producirse con brimonidina/timolol:

Brimonidina

Trastornos oculares: Iritis, iridociclitis (uveítis anterior), miosis

Trastornos psiquiátricos: Insomnio

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síntomas respiratorios superiores, 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: Reacción cutánea incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción cutánea y vasodilatación.

En neonatos y niños (menores de 2 años) tratados con brimonidina como parte del tratamiento del glaucoma congénito, se han notificado síntomas propios de sobredosis con brimonidina tales como pérdida de consciencia, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea (ver sección 4.3)

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

Timolol

Al igual que otros medicamentos aplicados por vía oftálmica, brimonidina/timolol (tartrato de brimonidina/timolol) se absorbe en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede provocar efectos indeseados similares a los observados con los betabloqueantes sistémicos.

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

A continuación se incluyen reacciones adversas adicionales que se han observado con el uso betabloqueantes oftálmicos y que podrían ocurrir también con brimonidina/timolol:

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglucemia

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, pesadillas, pérdida de memoria

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, paro cardiaco, 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 alteraciones en el lugar de administración: Fatiga

Reacciones adversas notificadas con colirios que contienen fosfato

Se han notificado muy raramente casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfato en algunos pacientes con córneas gravemente dañadas.

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

Los casos raramente notificados de sobredosis con brimonidina/timolol no resultaron en daño para el paciente. El tratamiento de la sobredosis incluye terapia sintomática y de apoyo; manteniendo la vía aérea del paciente.

Brimonidina

Sobredosis a nivel oftálmico (Adultos):

En los casos notificados, los efectos generalmente se han incluido como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica a causa de ingestión accidental (Adultos):

Existe muy poca información sobre la ingestión accidental de brimonidina en adultos. La única reacción adversa notificada hasta la fecha ha sido hipotensión. El paciente presentó un episodio de hipotensión, seguido de hipertensión por efecto rebote. 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

Existen casos publicados o notificados de reacciones adversas graves tras la ingestión accidental de brimonidina en pacientes pediátricos. Éstos presentaron síntomas de depresión del sistema nervioso central, coma, normalmente temporal, o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea que requirieron ingreso en cuidados intensivos con intubación en algunos casos. Todos los pacientes se recuperaron completamente, generalmente entre las 6-24 horas siguientes.

Timolol

Los síntomas de sobredosis sistémica con timolol incluyen: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareos y paro cardiaco. 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 betabloqueantes – combinaciones con timolol.

Código ATC: S01ED51

5.1.1 Mecanismo de acción

Brimonidina/timolol contiene dos principios activos: tartrato de brimonidina y maleato de timolol. 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.

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

Timolol es un agente bloqueador no selectivo de los receptores adrenérgicos beta₁ y beta₂ 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.

5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

En tres estudios clínicos doble ciego y controlados, 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 brimonidina/timolol (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 de brimonidina/timolol frente a timolol 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 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 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 brimonidina/timolol en sujetos sanos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las AUC de brimonidina o timolol entre el tratamiento de brimonidina/timolol y los tratamientos de monoterapia respectivos. Los valores medios de C_{max} en plasma para brimonidina y timolol después de la dosis con brimonidina/timolol 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. La 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, la 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.

La 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.

La 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. El timolol se metaboliza parcialmente en el

hígado, excretándose el timolol y sus metabolitos por el riñón. El 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 brimonidina/timolol también mostraron que no supone ningún riesgo especial para los seres humanos.

Brimonidina

El tartrato de brimonidina 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 las utilizadas en la terapia en humanos respectivamente.

Timolol

En estudios con animales, se ha observado que los betabloqueantes 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 teratogeneidad. 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 teratogeneidad en ratones, ratas y conejos tratados con dosis orales de timolol de hasta 4.200 veces superiores a las dosis diarias de brimonidina/timolol en humanos no mostraron evidencia de malformaciones fetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Fosfato sódico monobásico monohidratado
Fosfato sódico dibásico heptahidratado
Ácido clorhídrico o hidróxido sódico para ajustar el pH
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses
Después de la primera apertura: Usar en el transcurso de 28 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el frasco en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de LDPE blanco de 10 ml con boquilla de LDPE natural y tapón de HDPE blanco.

1 frascos de 5 ml

3 frascos de 5 ml
6 frascos de 5 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
info@stada.es

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Brimonidina/Timolol STADA 2 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución: 80.157

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

Septiembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/08/2016