FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brimonidina/Timolol Mylan Pharmaceuticals 2 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene:

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

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

Excipientes con efecto conocido:
Cada ml contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio y 10,58 mg de fosfato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.
Solución transparente de coloración entre amarilla y verdosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que responden de forma insuficiente a los beta-bloqueantes tópicos.

4.2. Posología y forma de administración

Para evitar una posible contaminación del ojo o del colirio, no permita que la punta del cuentagotas entre en contacto con ninguna superficie.

Posología

Posología recomendada en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada
La dosis recomendada es de una gota de brimonidina/timolol en el ojo u ojos afectados dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. En el caso de estar utilizando más de un producto oftálmico por vía tópica, dichos productos se deberán administrar con un intervalo de al menos cinco minutos.

Forma de administración
Al igual que ocurre con cualquier colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) o cerrar los párpados durante dos minutos con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Esto puede provocar la disminución de los efectos adversos sistémicos y aumentar la actividad local.

Uso en caso de insuficiencia renal y hepática:
No se ha estudiado el uso de brimonidina/timolol en pacientes que presentan insuficiencia hepática o renal. Por lo tanto, se deberá prestar atención durante el tratamiento de este tipo de pacientes.

Población pediátrica:

El uso de brimonidina/timolol está contraindicado en recién nacidos y lactantes (menores de 2 años) (véanse las secciones 4.3, 4.4, 4.8 y 4.9).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brimonidina/timolol en niños y adolescentes (entre 2 y 17 años) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes (ver secciones 4.4. y 4.8).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca sintomática, choque cardiógeno.
- Uso en recién nacidos y lactantes (menores de 2 años) (ver sección 4.8).
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (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

<u>Población pediátrica</u>

Los niños a partir de 2 años, especialmente los niños entre 2 y 7 años o con peso ≤ 20 Kg, deben ser tratados con precaución y una estrecha monitorización debido a la incidencia e intensidad elevadas de somnolencia. No se ha establecido la seguridad y eficacia de brimonidina/timolol en niños y adolescentes (entre 2 y 17 años) (ver secciones 4.2. y 4.8).

Algunos pacientes han experimentado reacciones alérgicas oculares (conjuntivitis y blefaritis alérgicas) durante el tratamiento con brimonidina/timolol en ensayos clínicos. Se observó conjuntivitis alérgica en el 5,2 % de los pacientes. La aparición se produjo normalmente entre los 3 y 9 meses, lo que provocó una tasa de interrupción global del tratamiento del 3,1 %. La blefaritis alérgica se notificó de forma poco frecuente (<1 %). El tratamiento con brimonidina/timolol se debe interrumpir en caso de observar reacciones alérgicas.

Se ha notificado la aparición de reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con la solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2 %, algunas de ellas notificadas como asociadas a un aumento de la PIO.

Al igual que otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, brimonidina/timolol puede absorberse por vía sistémica. No se ha observado ningún aumento de la absorción sistémica de los principios activos individuales. Debido al componente betaadrenérgico, timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras, que los observados con los beta-bloqueantes sistémicos. La incidencia de efectos adversos sistémicos tras la administración oftálmica tópica es inferior que tras la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Trastornos cardíacos:
Después de la administración de timolol, se han notificado casos de reacciones cardíacas, incluida, rara vez, la muerte asociada a insuficiencia cardíaca. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se tiene que realizar una evaluación crítica del tratamiento con beta-bloqueantes y se debe considerar el tratamiento con otros principios activos. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser objeto de seguimiento con el fin de detectar los signos de deterioro provocados por dichas enfermedades y por las reacciones adversas.

Los beta-bloqueantes deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado, debido a su efecto negativo en el tiempo de conducción.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Al igual que con los beta-bloqueantes sistémicos, en caso de que sea necesaria la interrupción del tratamiento en pacientes con cardiopatía coronaria, se debe retirar gradualmente para evitar alteraciones del ritmo, infarto de miocardio o muerte súbita.

Trastornos vasculares:
Los pacientes con alteraciones o trastornos graves de la circulación periférica (es decir, formas graves de la enfermedad o del síndrome de Raynaud) deben tratarse con precaución.

Trastornos respiratorios:
Después de la administración de algunos beta-bloqueantes oftálmicos, se han notificado casos de reacciones respiratorias, incluida la muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma.

Brimonidina/timolol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada, y solo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes
Los beta-bloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los beta-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo
Los beta-bloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Brimonidina/timolol debe usarse con precaución en pacientes con acidosis metabólica y feocromocitoma no tratado.

Enfermedades de la córnea
Los beta-bloqueantes pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades de la córnea deben tratarse con precaución.

Otros beta-bloqueantes
El efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta pueden potenciarse si se administra timolol a pacientes que ya están siendo tratados con un beta-bloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe someterse a una estrecha monitorización. No se recomienda el uso de dos beta-bloqueantes tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas
Durante el tratamiento con beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a las pruebas de provocación repetidas con estos alérgenos y no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo
Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de un tratamiento supresor del humor acuoso (p. ej., timolol, acetazolamida), con posterioridad a intervenciones filtrantes.

Anestesia quirúrgica
Los preparados oftalmológicos de beta-bloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p. ej. de la adrenalina. Se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con timolol.

Un conservante presente en Brimonidina/Timolol (cloruro de benzalconio) puede causar irritación ocular. Retire las lentes de contacto antes de la aplicación y espere al menos 15 minutos antes de volver a ponérselas. Se sabe que el cloruro de benzalconio altera el color de las lentes de contacto blandas. Evite el contacto con lentes de contacto blandas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con la combinación fija de brimonidina/timolol. A pesar de que no se han realizado estudios de interacciones con brimonidina/timolol, se debe tener en cuenta la posibilidad teórica de un efecto aditivo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

Existe un posible efecto aditivo, que produciría hipotensión y/o bradicardia marcada, si se administran de forma concomitante colirios que contengan solución beta-bloqueante oftálmica y antagonistas orales de los canales del calcio, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos antiarrítmicos (incluida amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina. Después de la aplicación de brimonidina, se han notificado casos muy raros (<1/10.000) de hipotensión. Por lo tanto, se recomienda precaución al utilizar brimonidina/timolol con hipotensores sistémicos.

En ocasiones, se ha notificado midriasis producida por el uso concomitante de beta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina). Los beta-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos.

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

La reacción hipertensora ante la supresión brusca de la clonidina puede potenciarse con la administración de beta-bloqueantes.

Se ha notificado la potenciación de los efectos sistémicos por bloqueo de los receptores beta (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

El uso concomitante de beta-bloqueantes y fármacos anestésicos puede atenuar la taquicardia compensadora y aumentar el riesgo de hipotensión (ver sección
4.4), y, por lo tanto, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento del paciente con brimonidina/timolol.

Se debe tener precaución al usar brimonidina/timolol de forma concomitante con medios de contraste yodados o lidocaína administrada por vía intravenosa.

Cimetidina, hidralazina y el alcohol pueden aumentar la concentración plasmática de timolol.

No hay datos disponibles sobre el nivel de catecolaminas circulantes tras la administración de brimonidina/timolol. Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que reciben tratamientos que pueden afectar al metabolismo y la captación de aminas circulantes, p. ej., clorpromazina, metilfenidato, reserpina.

Se aconseja tener precaución al iniciar el uso (o modificar la dosis) de un agente sistémico concomitante (independientemente de la forma farmacéutica) que pueda interaccionar con agonistas α-adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p. ej., isoprenalina, prazosina).

A pesar de que no se han realizado estudios de interacciones con brimonidina/timolol, se debe tener en cuenta la posibilidad teórica de un efecto aditivo de disminución de la PIO con prostamidas, prostaglandinas, inhibidores de la anhidrasa carbónica y pilocarpina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La brimonidina está contraindicada en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y en pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos y mianserina) (ver sección 4.3). Los pacientes que han estado en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) deben iniciar el tratamiento con brimonidina/timolol 14 días después de interrumpir dicho tratamiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos suficientes sobre el uso de la combinación fija de brimonidina/timolol en mujeres embarazadas. No debe utilizarse brimonidina/timolol durante el embarazo a no ser 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. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis maternotóxicas altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Timolol
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis significativamente más altas de las que se utilizarían en la práctica clínica (ver sección 5.3).

En los estudios epidemiológicos no se han observado efectos de malformaciones pero se ha observado un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino al administrar beta-bloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo de los receptores beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipoglucemia) en recién nacidos en caso de administración de beta-bloqueantes hasta el momento del parto. Se debe realizar una estrecha monitorización del recién nacido durante los primeros días de vida en caso de administración de brimonidina/timolol en el embarazo hasta el momento del parto.

Lactancia
Tartrato de brimonidina
Brimonidina se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si se excreta en la leche materna.

Timolol
Los beta-bloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de timolol en colirio, no es probable que se excrete una cantidad suficiente en la leche materna para producir síntomas clínicos de bloqueo de los receptores beta en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

No debe utilizarse brimonidina/timolol durante el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de brimonidina/timolol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es pequeña. Brimonidina/timolol puede provocar visión borrosa transitoria, alteración visual, fatiga o somnolencia, que podrían alterar la capacidad para conducir o manejar máquinas. El paciente debe esperar hasta que desaparezcan estos síntomas antes de conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Según datos clínicos de 12 meses, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hiperemia conjuntival (15 % de los pacientes aproximadamente) y sensación de escozor ocular (11 % de los pacientes aproximadamente). La mayoría de estos casos eran leves y produjeron tasas de interrupción del tratamiento de tan solo 3,4 % y 0,5 % respectivamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos realizados con brimonidina/timolol y las frecuencias de las reacciones adversas se describen utilizando el siguiente criterio:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100
Raras	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras	<1/10.000

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos oculares
Muy frecuentes: hiperemia conjuntival, sensación de escozor.
Frecuentes: escozor ocular, conjuntivitis alérgica, erosión corneal, queratitis punteada superficial, prurito ocular, foliculitis conjuntival, alteración visual, blefaritis, epífora, sequedad ocular, secreción ocular, dolor ocular, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo.
Poco frecuentes: empeoramiento de la agudeza visual, edema conjuntival, conjuntivitis folicular, blefaritis alérgica, conjuntivitis, moscas volantes, astenopía, fotofobia, hipertrofia papilar, dolor en los párpados, palidez conjuntival, edema corneal, infiltrados corneales, desprendimiento vítreo.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: somnolencia, cefalea.
Poco frecuentes: mareos, síncope.

Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones.

Trastornos vasculares
Frecuentes: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: rinitis, sequedad nasal.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: sequedad bucal.
Poco frecuentes: disgeusia, náuseas, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: edema palpebral, prurito palpebral, eritema palpebral.
Poco frecuentes: dermatitis alérgica de contacto.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: trastornos asténicos.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas durante la comercialización de brimonidina/timolol:

Trastornos oculares
Frecuencia no conocida: visión borrosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos cardíacos
Frecuencia no conocida: arritmias, bradicardia, taquicardia.

Trastornos vasculares
Frecuencia desconocida: hipotensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: eritema facial.

Otros acontecimientos adversos observados con uno de los componentes y que podrían producirse con brimonidina/timolol:

Brimonidina
Trastornos oculares: iritis, iridociclitis (uveítis anterior), miosis.
Trastornos psiquiátricos: insomnio, alucinaciones.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síntomas de vías respiratorias altas, disnea.
Trastornos gastrointestinales: síntomas gastrointestinales.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacción cutánea incluyendo eritema, edema facial, prurito, erupción y vasodilatación.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones alérgicas sistémicas.

En los casos en que brimonidina se ha utilizado como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis de brimonidina como desmayo, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea en recién nacidos y lactantes (menores de 2 años) tratados con brimonidina (ver sección 4.3.).

Se ha notificado una incidencia e intensidad elevadas de somnolencia en niños
a partir de 2 años, especialmente en niños entre 2 y 7 años o con peso ≤20 Kg (ver sección 4.4).

Timolol
Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, brimonidina/timolol (tartrato de brimonidina/timolol) se absorbe en la circulación sistémica. La absorción de timolol puede producir efectos adversos similares a los observados con fármacos beta-bloqueantes sistémicos.

La incidencia de efectos adversos sistémicos tras la administración oftálmica tópica es inferior que tras la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Otros acontecimientos adversos observados con beta-bloqueantes oftálmicos y que podrían producirse con brimonidina/timolol son los siguientes:
Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas sistémicas, incluyendo angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito, reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos: insomnio, pesadillas, pérdida de memoria, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, aumento de los signos y síntomas de miastenia grave, parestesia.
Trastornos oculares: queratitis, desprendimiento coroideo tras cirugía filtrante (ver sección 4.4), disminución de la sensibilidad corneal, erosión corneal, ptosis palpebral, diplopía.
Trastornos cardíacos: dolor torácico, edema, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos vasculares: fenómeno de Raynaud, frío en pies y manos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo (particularmente en pacientes con una enfermedad broncoespástica preexistente), disnea, tos.
Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor abdominal, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la 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 en colirios con fosfatos:

En raras ocasiones, se han notificado casos de calcificación corneal tras el uso de colirios con fosfatos en algunos pacientes con lesiones importantes de la córnea.

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 raros de sobredosis notificados tras el uso de brimonidina/timolol en humanos no produjeron desenlaces adversos. El tratamiento de una sobredosis incluye tratamiento de apoyo o sintomático; sin comprometer las vías respiratorias del paciente.

Brimonidina
Sobredosis oftálmica (adultos):
En general, en los casos recibidos, los acontecimientos notificados son los ya enumerados como reacciones adversas.

Sobredosis sistémica resultante de una ingestión accidental (adultos):
Hay poca información relativa a la ingestión accidental de brimonidina en adultos. El único acontecimiento adverso notificado hasta la fecha es hipotensión. Se notificó que el efecto hipotensor fue seguido por hipertensión de rebote. Se ha notificado que la sobredosis oral de otros agonistas alfa-2 produce síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Población pediátrica
Se han publicado o notificado casos de acontecimientos adversos graves tras la ingestión accidental de brimonidina en la población pediátrica. Los pacientes experimentaron síntomas de depresión del SNC, coma normalmente transitorio o bajo nivel de conocimiento, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y necesitaron el ingreso en unidad de cuidados intensivos con indicación de intubación. Se notificó que todos los pacientes se habían recuperado completamente, normalmente después de entre 6 y 24 horas.

Timolol
Los síntomas de la sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, cefalea, mareo y paro cardíaco. Un estudio realizado en pacientes mostró que timolol no se dializaba fácilmente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos - Preparados contra el glaucoma y mióticos, agentes beta-bloqueantes, timolol, combinaciones

código ATC: S01ED51

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 por mecanismos de acción complementarios, y el efecto combinado produce una reducción de la PIO mayor que la de cualquiera de los dos componentes administrados individualmente. Brimonidina/timolol tiene un inicio rápido de la acción.

Tartrato de brimonidina es un bloqueante de los receptores adrenérgicos α-2 que es 1.000 veces más selectivo para el receptor adrenérgico α-2 que para el receptor adrenérgico α-1. Esta selectividad no produce midriasis ni ausencia de vasoconstricción en la microvasculatura asociada a los xenotrasplantes retinianos humanos.

Se cree que tartrato de brimonidina disminuye la PIO mediante la estimulación del flujo de salida uveoescleral y la reducción de la formación de humor acuoso.

Timolol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 no específico, que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o anestésica local (estabilizadora de membrana). Timolol disminuye la PIO mediante la reducción de la formación de humor acuoso. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo beta-adrenérgico endógeno.

Eficacia clínica

En tres estudios clínicos controlados y doble ciego, brimonidina/timolol (dos veces al día) produjo una disminución aditiva clínicamente significativa en la PIO diurna media en comparación con timolol (dos veces al día) y brimonidina (dos o tres veces al día) en monoterapia. En un estudio realizado en pacientes con PIO mal controlada después de un periodo de preinclusión mínimo de 3 semanas bajo cualquier tipo de monoterapia, se observaron disminuciones adicionales de la PIO diurna media de 4,5; 3,3 y 3,5 mmHg durante 3 meses de tratamiento con brimonidina/timolol (dos veces al día), timolol (dos veces al día) y brimonidina (dos veces al día), respectivamente. En este estudio solo se pudo demostrar, como mínimo, una disminución adicional significativa de la PIO en comparación con brimonidina pero no timolol. Sin embargo, se observó una tendencia positiva con superioridad en los demás puntos de determinación. Según los datos combinados de dos estudios más, se observó una superioridad estadística frente a timolol durante la duración de los estudios.

Además, el efecto de disminución de la PIO por parte de brimonidina/timolol fue sistemáticamente no inferior al conseguido por el tratamiento complementario de brimonidina y timolol (dos veces al día).
Se ha demostrado que el efecto de disminución de la PIO por parte de brimonidina/timolol se mantiene en estudios doble ciego de hasta 12 meses.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Brimonidina/Timolol

Las concentraciones plasmáticas de brimonidina y timolol se determinaron en un estudio con grupos cruzados en que se compararon los tratamientos en monoterapia con el tratamiento con brimonidina/timolol en pacientes sanos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la AUC de brimonidina o timolol entre brimonidina/timolol y los tratamientos en monoterapia respectivos. Los valores

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

plasmáticos medios de Cmáx para brimonidina y timolol después de la administración de brimonidina/timolol fueron 0,0327 y 0,406 ng/ml respectivamente.

Brimonidina

Tras la administración ocular del colirio en solución al 0,2 % en humanos, la concentración plasmática de brimonidina es baja. En gran parte, brimonidina no se metaboliza en el ojo humano y la unión a proteínas plasmáticas humanas es del 29 % aproximadamente. La semivida aparente media en la circulación sistémica fue de 3 horas aproximadamente después de la administración tópica en el ser humano.

Tras la administración oral en el ser humano, brimonidina se absorbe correctamente y se elimina rápidamente. La mayor parte de la dosis (el 74 % aproximadamente) fue excretada como metabolitos en orina en los cinco días siguientes. No se detectó fármaco no metabolizado en orina. Los estudios realizados *in vitro* en hígado animal y humano, indican que el metabolismo se realiza principalmente mediante la aldehído-oxidasa y las isoenzimas del citocromo P450. Por lo tanto, parece ser que la eliminación sistémica corresponde principalmente al metabolismo hepático.

Brimonidina se une ampliamente y reversiblemente a la melanina en los tejidos oculares, sin producir efectos colaterales. No se produce acumulación en ausencia de melanina.

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

Timolol

Tras la administración ocular de colirio en solución al 0,5 % en humanos sometidos a cirugía de cataratas, la concentración máxima de timolol fue de 898 ng/ml en el humor acuoso una hora después de la administración. Parte de la dosis se absorbe sistemáticamente y se metaboliza de forma exhaustiva en el hígado. La semivida plasmática de timolol es de aproximadamente 7 horas. Timolol se metaboliza parcialmente en el hígado y tanto timolol como sus metabolitos se excretan por el riñón. Timolol no se une en gran medida a proteínas plasmáticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica de los componentes individuales están bien establecidos. Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico realizados en los componentes individuales. Los estudios adicionales de toxicidad a dosis oculares repetidas de brimonidina/timolol tampoco mostraron riesgos especiales para los seres humanos.

Brimonidina

Tartrato de brimonidina no produjo ningún efecto teratogénico en animales, pero produjo el aborto en conejos y la reducción del crecimiento posnatal en ratas a exposiciones sistémicas unas 37 veces y 134 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento en seres humanos, respectivamente.

Timolol

En estudios realizados en animales, se ha observado que los beta-bloqueantes producen reducción del flujo sanguíneo umbilical, reducción del crecimiento fetal, retraso de la osificación y aumento de la muerte fetal y posnatal, pero sin teratogenicidad. Se ha observado embriotoxicidad (reabsorción) en conejos y fetotoxicidad (retraso de la osificación) en ratas tras la administración de timolol a dosis maternas altas. No se observaron indicios de malformación fetal en los estudios sobre teratogenicidad en ratones, ratas y conejos realizados a dosis orales de timolol de hasta 4.200 veces la dosis diaria de brimonidina/timolol en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Fosfato de sodio monobásico monohidratado

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado

Ácido clorhídrico (E507) o hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Una vez abierto, usar en un plazo de 28 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de LDPE con boquilla de LDPE natural y tapón blanco de HDPE.
Tamaños de envases disponibles:

1 x 5 ml
3 x 5 ml
6 x 5 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81637

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

Fecha de la primera autorización: 20/01/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2019

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios