



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BRIMONIDINA TARTRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiglaucoma y mióticos. Simpaticomiméticos en la terapia del glaucoma.

Código ATC: S01EA05.

3.1. Farmacodinamia

La brimonidina tartrato es un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico que es mil veces más selectivo para el adrenorreceptor alfa-2 que para el adrenorreceptor alfa-1.

Esta selectividad tiene como resultado la ausencia de midriasis y de vasoconstricción en los microcapilares, asociadas con los xenoinjertos retinales humanos.

La administración tópica de tartrato de brimonidina reduce la presión intraocular (PIO) en humanos, con efecto mínimo sobre los parámetros cardiovasculares o pulmonares. Se dispone de datos limitados para pacientes con asma bronquial mostrando ausencia de efectos adversos.

La acción de brimonidina se inicia rápidamente, observándose el efecto hipotensor ocular máximo a las dos horas después de la instilación. En dos estudios de 1 año de duración, brimonidina redujo la presión intraocular (PIO) en valores medios de aproximadamente 4 y 6 mm Hg.

Los estudios fluorofotométricos en animales y en humanos sugieren que el tartrato de brimonidina presenta un doble mecanismo de acción. Se piensa que brimonidina puede reducir la presión intraocular (PIO) disminuyendo la formación de humor acuoso y estimulando el flujo de salida uveoescleral.

Los estudios clínicos muestran que la brimonidina es eficaz cuando se administra en combinación con betabloqueantes tópicos. Estudios a corto plazo sugieren también que la brimonidina tiene un efecto aditivo clínicamente relevante cuando se administra en combinación con travoprost (6 semanas) y latanoprost (3 meses).

3.2. Farmacocinética

Absorción/Distribución

Tras la administración ocular de una solución al 0,2% dos veces al día, durante 10 días, las concentraciones plasmáticas, resultaron bajas ($C_{máx}$ media 0,06 ng/mL). Después de múltiples instilaciones (2 veces al día durante 10 días), se observó una



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

ligera acumulación en sangre. El área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo durante 12 horas en estado estacionario (AUC_{0-12h}) fue de 0,31 ng.h/mL, en comparación con los 0,23 ng.h/mL tras la administración de la primera dosis. La semivida plasmática media en la circulación sistémica después de la aplicación tópica en humanos fue de aproximadamente 3 horas.

La fracción de brimonidina que se une a proteínas plasmáticas, después de una dosificación tópica en humanos es de aproximadamente el 29%.

In vivo e in vitro, la brimonidina se une de forma reversible a la melanina en los tejidos oculares. Tras la administración ocular durante 2 semanas, las concentraciones de brimonidina en iris, cuerpo ciliar y corioide-retina fueron de 3 a 17 veces superiores que las alcanzadas tras una dosis única. No se produce acumulación en ausencia de melanina.

La importancia de la unión a la melanina en humanos no está esclarecida. Sin embargo, no se observó ninguna reacción adversa significativa a nivel ocular durante los exámenes biomicroscópicos realizados en ojos de pacientes tratados con brimonidina durante un período de hasta un año. Tampoco se detectó toxicidad a nivel oftálmico durante un estudio de seguridad ocular de un año de duración realizado en monos, administrando aproximadamente cuatro veces la dosis recomendada de tartrato de brimonidina.

Biotransformación/Eliminación

Tras la administración oral en humanos, brimonidina se absorbe bien y se elimina rápidamente. La mayor parte de la dosis (en torno al 75%) se excreta a través de la orina en forma de metabolitos en un período de 5 días; no se detecta fármaco inalterado en orina. Estudios *in vitro*, utilizando hígado animal y humano, indican que el metabolismo está mediado fundamentalmente por la aldehído oxidasa y el citocromo P-450. Por tanto, la eliminación sistémica parece ser fundamentalmente mediante metabolismo hepático.

Linealidad

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

La C_{máx}, el AUC y la vida media aparente de eliminación de la brimonidina son similares en los ancianos (personas de 65 años o más) tras una única dosis en comparación con adultos jóvenes, lo que indica que su absorción y eliminación sistémicas no están afectadas por la edad.

En base a los datos obtenidos en un ensayo clínico de 3 meses de duración, en los que estaban incluidos ancianos, la exposición sistémica a brimonidina fue muy baja.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma crónico de ángulo abierto.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Una (01) gota en cada ojo, cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se han realizado ensayos clínicos en adolescentes (12 a 17 años). No se recomienda el uso de brimonidina en niños menores de 12 años y está contraindicado en neonatos y niños menores de 2 años. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de brimonidina en neonatos y niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Al igual que con otros colirios, para reducir la posible absorción sistémica, se recomienda presionar el saco lagrimal en el canto medial (oclusión del punto lagrimal) durante un minuto, inmediatamente después de la instilación de cada gota.

Cuando se utilice más de un fármaco por vía oftálmica, las instilaciones deberán realizarse con un intervalo de 5 a 15 minutos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones alérgicas sistémicas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, somnolencia.

Frecuentes: Mareos, alteración del gusto.

Poco frecuentes: Depresión.

Muy raras: Sincope, insomnio.

Trastornos oculares

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

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

Muy raras: Iritis, miosis.

Frecuencia no conocida: Iridociclitis (uveitis anterior), prurito en los párpados.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Palpitaciones o arritmias (incluida bradicardia y taquicardia).

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Síntomas respiratorios superiores.

Poco frecuentes: Sequedad nasal.

Raras: Disnea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Sequedad bucal.

Frecuentes: Síntomas gastrointestinales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Reacciones cutáneas, como eritema, edema facial, prurito, sarpullido y vasodilatación.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga

Frecuentes: Astenia.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La brimonidina está contraindicada en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y pacientes que están tomando antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mieanserina). Se debe tener precaución durante el uso de brimonidina con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

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

Tras aplicar la brimonidina, se apreció un descenso clínicamente insignificante de la presión sanguínea en algunos pacientes. Se recomienda tener precaución en el uso de fármacos como los antihipertensivos o los glucósidos cardíacos de forma concomitante con brimonidina.

También se aconseja tener precaución al iniciar (o cambiar la dosis) de un agente sistémico concomitantes (independientemente de cuál sea su forma farmacéutica) que pueda interactuar con los agonistas α -adrenérgicos o interferir en su actividad, es decir, agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico, por ejemplo (isoprenalina, prazosina).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con bradicardia extrema, alteración de la conducción cardiaca (bloqueo) y enfermedad cardiovascular severa.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada.

En pacientes con tendencia a hiperglucemia, tirotoxicosis.

En pacientes que padezcan acidosis metabólica y feocromocitoma no tratada.

En pacientes con enfermedad corneal.

En pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangitis obliterante.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática.

8.2. Embarazo

No se ha establecido la seguridad de uso del fármaco durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, el tartrato de brimonidina no causó ningún efecto teratogénico. En conejos, en los que los niveles plasmáticos alcanzados con tartrato de brimonidina fueron superiores que, en humanos, se observó un aumento de las pérdidas pre-implantación y una reducción en el crecimiento postnatal.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si la brimonidina se excreta en la leche materna. El compuesto se excreta en la leche de ratas en período de lactancia. La brimonidina no se debe administrar a mujeres en período de lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de brimonidina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Sin embargo, 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Neonatos y niños menores de 2 años.

Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y pacientes tratados con antidepresivos.

Insuficiencia renal y hepática aguda.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis oftálmica en adultos es rara y las incidencias notificadas han sido, por lo general, las relacionadas como reacciones adversas.

La sobredosis sistémica por ingestión accidental en adultos por la ingestión accidental de brimonidina. Se informó de que un episodio único con hipotensión seguido por una hipertensión de rebote.

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

En niños, se han publicado o notificado informes de efectos adversos graves tras la ingestión involuntaria de brimonidina por sujetos pediátricos. Los pacientes experimentaron síntomas de depresión del SNC, normalmente coma transitorio o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea.

10.2. Tratamiento

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

Los pacientes pediátricos generalmente deben ser ingresados en cuidados intensivos con intubación si así se indica. Estos pacientes se recuperan completamente, transcurridas de 6 a 24 horas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Para evitar contaminación no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada.

Este producto puede causar somnolencia. Evítese actividades que impliquen coordinación y estados de alerta.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2023