

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMBRINZA® (brinzolamida 10 mg/ml / brimonidina 2 mg/ml) Suspensión Oftálmica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIMBRINZA® Suspensión Oftálmica Estéril

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancias activas: brinzolamida 10 mg, tartrato de brimonidina 2 mg (equivalente a 1,3 mg de brimonidina)

Excipientes: cloruro de benzalconio, propilenglicol, Carbopol 974P, ácido bórico, manitol, cloruro de sodio, tiloxapol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio y agua purificada.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión Oftálmica Estéril (gotas oftálmicas)

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Los productos que contienen brinzolamida 10 mg/ml / brimonidina 2 mg/ml para uso oftálmico están indicados para disminuir la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

4.2. Posología y modo de administración

Uso en adultos, incluidas las personas de edad avanzada

La dosis recomendada consiste en una gota de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril en el (los) ojo(s) afectado(s) dos veces por día.

Pacientes con deterioro hepático o renal

No se ha estudiado SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril en pacientes con deterioro hepático; por consiguiente, no se recomienda en pacientes con deterioro hepático (ver la sección 4.4).

No se ha estudiado SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril en pacientes con deterioro renal grave (CrCl [creatinine clearance (depuración de creatinina)] <30mL/min) ni en pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica. Dado que el componente de brinzolamida de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril y su metabolito se excretan principalmente a través del riñón, SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril está contraindicado en dichos pacientes (ver la sección 4.3).

Pacientes pediátricos

- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica está contraindicado en los niños menores de 2 años.

- No se recomienda el uso de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica en los niños y adolescentes de entre 2 y 17 años.

Modo de administración

- Si, tras quitar el tapón, el anillo del precinto de seguridad queda suelto, retírelo antes de usar el producto. [Aplicable únicamente a los colirios que llevan un precinto de seguridad de anillo.]
- Para evitar que la punta del frasco cuentagotas y la solución se contaminen, debe tenerse la precaución de no tocar con dicha punta los párpados, las áreas circundantes ni otras superficies. Se indicará a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no lo utilicen.
- Tras la instilación se recomienda ocluir el acceso al conducto nasolagrimonial o cerrar suavemente los párpados. Este gesto puede reducir la absorción sistémica del colirio y, con ello, la aparición de efectos adversos sistémicos.
- Si se omite una dosis, se debe continuar el tratamiento administrando la dosis siguiente a la hora prevista. La dosis no debe ser superior a una gota en el ojo o los ojos afectados dos veces al día. [Aplicable únicamente a la pauta posológica de administración dos veces al día].
- Cuando se vaya a sustituir un medicamento antiglaucomatoso por SIMBRINZA Suspensión Oftálmica, se dejará de administrar dicho medicamento y se empezará a administrar SIMBRINZA Suspensión Oftálmica al día siguiente.
- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica puede utilizarse junto con otros medicamentos por vía tópica oftálmica para reducir la presión intraocular. Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica oftálmica, es preciso espaciar las aplicaciones al menos 5 minutos.
- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular y colorea los lentes de contacto blandos. Se debe evitar que el producto entre en contacto con este tipo de lentes. Es indispensable indicar al paciente que debe quitarse los lentes de contacto antes de aplicarse SIMBRINZA Suspensión Oftálmica y luego esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselos. [Aplicable únicamente a los productos que contengan cloruro de benzalconio].

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, a alguno de los excipientes o a las sulfonamidas.
- Pacientes en tratamiento con un inhibidor de la monoamina-oxidasa (IMAO).
- Disfunción renal severa.
- Acidosis hiperclorémica.
- Neonatos y niños menores de 2 años (véase el apartado 4.4)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica contiene tartrato de brimonidina, que puede causar reacciones alérgicas. Si se observan dichas reacciones, se debe retirar el tratamiento.
- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con el tartrato de brimonidina, en algunos casos asociadas con un aumento de la PIO.

- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica contiene brinzolamida, que es una sulfonamida. Dado que SIMBRINZA Suspensión Oftálmica presenta absorción sistémica, los pacientes en tratamiento con este medicamento pueden padecer las reacciones de hipersensibilidad comunes a todos los derivados de las sulfonamidas. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, se debe dejar de utilizar este producto.
- No se ha investigado el posible efecto de la brinzolamida sobre el funcionamiento del endotelio corneal en los pacientes con corneas alteradas (especialmente en los que presentan cifras bajas de células endoteliales). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal, lo cual podría acarrear una descompensación y un edema de la córnea. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con corneas alteradas, como los aquejados de diabetes o de una distrofia corneal.
- Se han notificado alteraciones del equilibrio ácido-básico con la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con riesgo de disfunción renal, ya que podría instaurarse una acidosis metabólica.
- No se ha estudiado el uso de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica en pacientes con disfunción hepática; se debe proceder con cautela al tratar a estos pacientes.
- Aunque, en los estudios clínicos, la brimonidina ha demostrado tener un efecto mínimo sobre la tensión arterial, se debe proceder con cautela al tratar a pacientes con trastornos cardiovasculares severos.
- El tartrato de brimonidina debe utilizarse con precaución en los pacientes con depresión, insuficiencia cerebrovascular o coronaria, enfermedad de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.
- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular y colorea los lentes de contacto blandos. Se debe evitar que el producto entre en contacto con este tipo de lentes. Es indispensable indicar al paciente que debe quitarse los lentes de contacto antes de aplicarse SIMBRINZA Suspensión Oftálmica y luego esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselos. [Aplicable únicamente a los productos que contengan cloruro de benzalconio].

Población pediátrica

No se recomienda el uso de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica en los niños y adolescentes de entre 2 y 17 años porque la brimonidina puede causar depresión del SNC (véase el apartado 4.9). SIMBRINZA Suspensión Oftálmica está contraindicado en los niños menores de 2 años (véase el apartado 4.3).

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- SIMBRINZA Suspensión Oftálmica está contraindicado en los pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamina-oxidasa (véase el apartado 4.3).
- La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administre por vía tópica, presenta absorción sistémica. Se han notificado alteraciones del equilibrio acidobásico con la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones farmacológicas en los pacientes que estén en tratamiento con SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril.
- En los pacientes que estén recibiendo un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y brinzolamida por vía tópica puede producirse una sinergia aditiva sobre los efectos sistémicos que provoca la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda coadministrar SIMBRINZA Suspensión Oftálmica e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.
- Los fármacos del grupo de los agonistas adrenérgicos α pueden reducir la tensión arterial y la tensión arterial diferencial (presión del pulso). Se recomienda precaución al utilizar concurrentemente medicamentos tales como antihipertensivos o glucósidos cardiotónicos que tengan efectos cardiovasculares similares (fármacos que causen hipotensión arterial).
- Se recomienda precaución en los pacientes que estén recibiendo antidepresivos tricíclicos, ya que estos pueden atenuar la respuesta al tratamiento hipotensor ocular. No se dispone de datos sobre las concentraciones de catecolaminas circulantes tras la administración de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica. Aun así, se recomienda precaución en los pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan afectar el metabolismo y la captación de las aminas circulantes (p. ej., clorpromazina, metilfenidato o reserpina).
- Se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca una sinergia aditiva o de potenciación con los depresores del SNC (como las bebidas alcohólicas, los barbitúricos, los opiáceos, los sedantes o los anestésicos).
- Se recomienda precaución al iniciar la coadministración (o cambiar la dosis) de un medicamento por vía sistémica (sea cual sea la forma farmacéutica) que pueda interaccionar con los agonistas adrenérgicos α o interferir en su actividad, como los agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico (p. ej., la isoprenalina o la prazosina).

4.6. Embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios llevados a cabo en animales, ni la brinzolamida ni la brimonidina tuvieron efectos sobre la fertilidad. No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la administración tópica oftálmica de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica sobre la fertilidad humana.

Embarazo

Los datos sobre el uso de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica en la embarazada son escasos o faltan por completo. La brinzolamida no era teratógena en ratas ni en conejos tras la administración sistémica. Los estudios de toxicidad para la función reproductora llevados a

cabo en animales que recibieron brimonidina por vía oral no indican que esta tenga efectos perjudiciales directos. En los estudios en animales, la brimonidina atravesaba la barrera placentaria y penetraba en la circulación fetal en cantidades limitadas.*

Lactancia

Se desconoce si SIMBRINZA Suspensión Oftálmica por vía tópica se excreta en la leche materna humana. En los estudios en animales, tras la administración oral se detectaron concentraciones mínimas de brinzolamida en la leche materna. La brimonidina administrada por vía oral se excretaba en la leche materna. No se puede descartar el riesgo para los bebés amamantados.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Una visión borrosa transitoria u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si tras la instilación el paciente ve borroso, deberá esperar a que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

SIMBRINZA Suspensión Oftálmica puede causar fatiga y somnolencia en algunos pacientes. A los pacientes que realicen actividades peligrosas se les debe advertir que su nivel de alerta podría disminuir.

4.8. Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos en los que se administró [brinzolamida/brimonidina Colirio en suspensión] dos veces al día o tres veces al día se notificaron las reacciones adversas que se citan a continuación, clasificadas con arreglo a la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: somnolencia, disgeusia Infrecuentes: mareo, cefalea
Trastornos oculares	Frecuentes: conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, alergia ocular, visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, prurito ocular, hiperemia ocular, blefaritis, molestia ocular Infrecuentes: erosión corneal, queratitis, queratitis punteada, blefaritis alérgica, folículos conjuntivales, fotofobia, secreción ocular, lagrimeo aumentado, astenopia, eritema del párpado Raras: agudeza visual disminuida, lagrimeo disminuido
Trastornos del oído y del laberinto	Infrecuente: vértigo

Trastornos vasculares	Infrecuentes: hipotensión, tensión arterial disminuida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infrecuente: sequedad nasal Raras: síndrome de tos de las vías respiratorias altas, congestión nasal, garganta seca
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: boca seca Raras: náuseas, dispepsia, molestia abdominal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Infrecuente: dermatitis alérgica
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	Infrecuentes: astenia, fatiga, residuo de medicamento presente

4.9. Sobredosis

En caso de ingestión accidental, los efectos tóxicos de la brinzolamida pueden consistir en desequilibrio hidroelectrolítico, instauración de un estado acidótico y posibles efectos sobre el sistema nervioso central. Es indispensable vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (en particular el potasio) y el pH sanguíneo.

Se ha notificado que sobredosis orales de otros agonistas adrenérgicos α_2 causaron signos y síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y crisis convulsiva.

El tratamiento de la sobredosis comprende medidas sintomáticas y de apoyo. Se deben mantener permeables las vías respiratorias del paciente.

Población pediátrica

Se notificaron efectos adversos graves después de que niños ingirieran accidentalmente brimonidina, que es uno de los componentes de SIMBRINZA Suspensión Oftálmica. Presentaron manifestaciones de depresión del SNC que consistieron generalmente en coma transitorio o bajo nivel de consciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y tuvieron que ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos e intubados cuando estuvo indicado. Todos se recuperaron por completo, por lo general en un plazo de entre 6 y 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Pendiente de asignación.

Código ATC: S01.

SIMBRINZA Suspensión Oftálmica contiene 2 componentes: la brinzolamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica) y el tartrato de brimonidina (agonista de los receptores adrenérgicos α_2). Cada uno de ellos reduce la PIO elevada por un mecanismo distinto.

La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica (IAC) que actúa por vía tópica oftálmica. La anhidrasa carbónica (o carbonato-deshidratasa) es una enzima presente en muchos tejidos del organismo, entre ellos, los oculares. Los IAC inhiben la anhidrasa carbónica, fundamentalmente la isoenzima II, en el epitelio ciliar y reducen la formación de iones bicarbonato, que es un elemento clave del transporte activo de iones en la producción de

humor acuoso. Al disminuir la concentración de iones bicarbonato debido a la acción de los IAC, se reduce el transporte de sodio y líquido a través del epitelio ciliar y la producción de humor acuoso desciende. La brinzolamida ejerce su máximo efecto hipotensor ocular entre 2 y 3 horas después de administrarla.

La brimonidina, un agonista adrenérgico α_2 selectivo, activa específicamente los receptores adrenérgicos α_2 del epitelio ciliar. Como consecuencia de ello se activa a su vez la proteína de unión al GTP inhibidora, la cual inhibe la enzima adenilato-ciclasa. Ello trae consigo un descenso de las concentraciones intracelulares de AMPc y, en último término, de la producción de humor acuoso. Se ha demostrado que, además, la brimonidina estimula el flujo de salida uveoescleral. Inicialmente, la administración de brimonidina reduce la producción de humor acuoso. Sin embargo, con la administración prolongada, el aumento del flujo de salida uveoescleral pasa a ser el efecto predominante.

El tartrato de brimonidina ejerce su máximo efecto hipotensor ocular a las 2 horas de administrarlo.

La asociación de brinzolamida y brimonidina reduce la PIO, que es un factor de riesgo fundamental en la patogenia de la afectación del nervio óptico y la pérdida campimétrica de origen glaucomatoso.

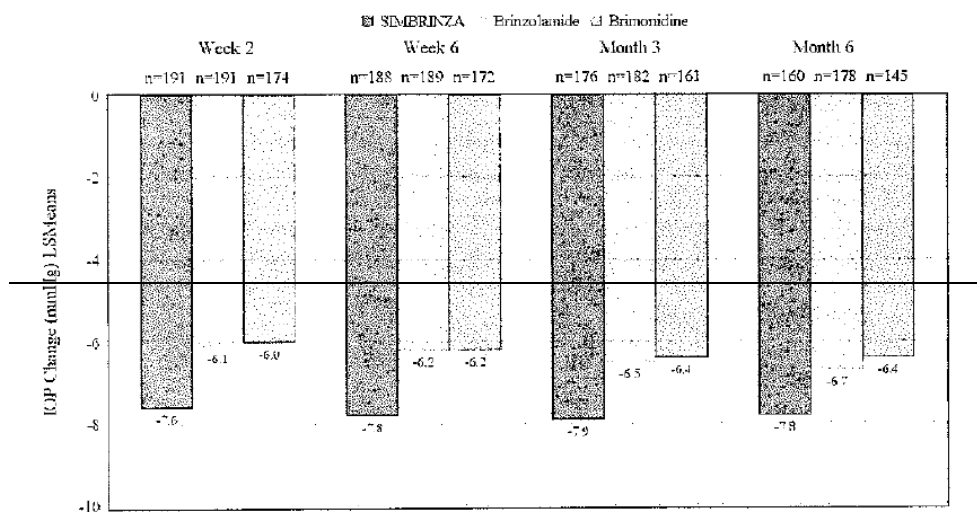
Datos de ensayos clínicos

Datos de los estudios de administración dos veces al día

Monoterapia

En un ensayo clínico comparativo de 6 meses de duración para estudiar la contribución de los componentes de la combinación en dosis fijas, en el cual se inscribió a 560 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluidos los que presentaban un componente pseudoexfoliativo o de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular que, a juicio del investigador, no tenían la PIO adecuadamente controlada con la monoterapia o ya estaban recibiendo varios hipotensores oculares y presentaban una PIO diurna media de 26 mmHg al inicio, la administración de Simbrinza dos veces al día redujo la PIO diurna media en 8 mmHg aproximadamente.

Figura 1. Cambio de la PIO diurna (9:00h, +2h, +7h) media^a desde el inicio (mmHg). Estudio de contribución de elementos



^a Los mínimos cuadrados derivaron de un modelo estadístico que representa el centro del estudio, el estrato de PIO inicial de las 9:00h, y las mediciones de PIO correlacionadas del paciente. Todas las diferencias de tratamiento (SIMBRINZA Suspensión Oftálmica Estéril frente a los componentes individuales) fueron estadísticamente significativas con $p=0,0001$ o menos.

Las reducciones de la PIO diurna media observadas con Simbrinza eran estadísticamente superiores a las observadas con la brinzolamida 10 mg/ml o la brimonidina 2 mg/ml, administradas dos veces al día, en todas las visitas del estudio. Las reducciones medias de la PIO con respecto a la inicial en cada punto temporal de cada visita eran mayores con Simbrinza (entre 6 y 9 mmHg) que con la monoterapia con brinzolamida (entre 5 y 7 mmHg) o con brimonidina (entre 4 y 7 mmHg). Con Simbrinza, las reducciones porcentuales medias de la PIO con respecto a la inicial estaban comprendidas entre el 23% y el 34%. Los porcentajes de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg eran más altos en el grupo de Simbrinza que en el de la brinzolamida en 9 de las 12 evaluaciones hasta el mes 6 y eran más altos en el grupo de Simbrinza que en el de la brimonidina en las 12 evaluaciones hasta el mes 6. En el punto temporal de + 2 horas (correspondiente al momento de máxima eficacia matutina) de la visita de evaluación del criterio principal de eficacia en el mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg era del 61,7% en el grupo de Simbrinza, del 40,1% en el de la brinzolamida y del 40,0% en el de la brimonidina.

En un ensayo clínico comparativo de no inferioridad de 6 meses de duración, en el cual se inscribió a 890 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluidos los que presentaban un componente pseudoexfoliativo o de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular que, a juicio del investigador, no tenían la PIO adecuadamente controlada con la monoterapia o ya estaban recibiendo varios hipotensores oculares y presentaban una PIO diurna media de entre 26 y 27 mmHg al inicio, se constató en todas las visitas del estudio que Simbrinza no era inferior a la brinzolamida 10 mg/ml y la brimonidina 2 mg/ml coadministradas en la reducción de la PIO diurna media con respecto a la inicial. Las reducciones medias de la PIO con respecto a la inicial en cada punto temporal de cada visita eran similares con Simbrinza y con sus componentes individuales coadministrados (entre 7 y 10 mmHg). Con Simbrinza, las reducciones porcentuales medias de la PIO con respecto a la inicial estaban comprendidas entre el 25% y el 37%. Los porcentajes de pacientes que, en un mismo punto temporal, tenían

una PIO inferior a 18 mmHg eran similares en el grupo de Simbrinza y en el de brinzolamida + brimonidina en las sucesivas visitas del estudio hasta el mes 6. En el punto temporal de + 2 horas (correspondiente a la máxima eficacia diurna) de la visita de evaluación del criterio principal de eficacia del mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg era del 65,6% en el grupo de Simbrinza y del 63,7% en el de brinzolamida + brimonidina.

Tratamiento complementario

Los datos clínicos sobre el uso de Simbrinza como tratamiento complementario de los análogos de prostaglandinas (APG) también mostraban que con Simbrinza + APG se reducía más eficazmente la PIO que con el APG solo. En el estudio CQVJ499A2401, el tratamiento con Simbrinza + APG (travoprost, latanoprost o bimatoprost) redujo más eficazmente la PIO con respecto a la inicial que el tratamiento con vehículo + APG al cabo de 6 semanas, con una diferencia entre tratamientos de la variación media de la PIO diurna respecto a la inicial, ajustada según el modelo, de -3,44 mmHg (IC del 95%: -4,2; -2,7; $p < 0,001$).

Los datos clínicos del uso de Simbrinza como complementario de la combinación en dosis fijas de travoprost y maleato de timolol (formulada como colirio en solución) también mostraban que el tratamiento con Simbrinza + colirio de travoprost-maleato de timolol reducía más eficazmente la PIO que el tratamiento solo con travoprost-maleato de timolol. En el estudio CQVJ499A2402, el tratamiento con Simbrinza + colirio de travoprost-maleato de timolol reducía más eficazmente la PIO con respecto a la inicial que el tratamiento con vehículo + colirio de travoprost-maleato de timolol al cabo de 6 semanas, con una diferencia entre tratamientos de la variación media de la PIO diurna respecto a la inicial, ajustada según el modelo, de -2,15 mmHg (IC del 95%: -2,8; -1,5; $p < 0,001$).

El perfil toxicológico de Simbrinza como tratamiento complementario era similar al observado con Simbrinza en monoterapia.

Datos de los estudios de administración tres veces al día

Monoterapia

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos de 3 meses de duración en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para comparar el efecto hipotensor ocular de Simbrinza administrado tres veces al día con el de la brinzolamida al 1% administrada en monoterapia tres veces al día y el del tartrato de brimonidina al 0,2% administrado en monoterapia tres veces al día.

Con Simbrinza suspensión oftálmica, la reducción de la PIO fue entre 1 y 3 mmHg superior a la obtenida con la monoterapia con brinzolamida al 1% o con tartrato de brimonidina al 0,2% a lo largo de todos los ensayos.

Tratamiento complementario

Los datos clínicos del uso de Simbrinza como tratamiento complementario de los APG también mostraban que con Simbrinza + APG se reducía más eficazmente la PIO que con el APG solo. En el estudio M-13-019, el tratamiento con Simbrinza + travoprost en solución oftálmica al 0,004% (tratamiento complementario del APG) reducía más eficazmente la PIO diurna en la semana 6 que el tratamiento con vehículo + travoprost en solución oftálmica al

0,004% (monoterapia con APG). La PIO diurna media era significativamente más baja ($p < 0,0001$) en los pacientes tratados con Simbrinza + travoprost en solución oftálmica al 0,004% que en los tratados con vehículo + travoprost en solución oftálmica al 0,004% (media minimocuadrática de la PIO diurna de 17,55 y 20,71 mmHg, respectivamente). La diferencia entre los grupos de tratamiento, basada en las medias minimocuadráticas, era de $-3,16$ mmHg (IC = $-4,16$ a $-2,27$) a favor de Simbrinza + travoprost. También en el estudio M-13-020, el tratamiento con Simbrinza + APG (tratamiento complementario) era superior al tratamiento con vehículo + APG (monoterapia con APG) en la reducción de la PIO diurna media en la semana 6. La PIO diurna media era significativamente más baja ($p < 0,0001$) en los pacientes tratados con Simbrinza + APG que en los tratados con vehículo + APG (media minimocuadrática de la PIO diurna de 17,07 y 20,51 mmHg, respectivamente). La diferencia entre los grupos de tratamiento, basada en las medias minimocuadráticas, era de $-3,44$ mmHg (IC = $-4,45$ a $-2,42$) a favor de Simbrinza + APG.

El perfil toxicológico de Simbrinza como tratamiento complementario era similar al observado con Simbrinza en monoterapia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La brinzolamida se absorbe a través de la córnea tras la administración tópica oftálmica. También pasa a la circulación sistémica, donde se une fuertemente a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos. Las concentraciones plasmáticas del fármaco son bajas. En el ser humano, la vida media de eliminación en la sangre es prolongada (>100 días) debido a la unión a la anhidrasa carbónica eritrocítica, lo que da lugar a una importante acumulación de brinzolamida en la sangre.

Las concentraciones plasmáticas de brimonidina alcanzan el máximo entre 0,5 y 2,5 horas después de la administración y descienden según una vida media sistémica de 2 horas, aproximadamente.

En un ensayo clínico de administración tópica oftálmica en el que se comparó la farmacocinética sistémica de brinzolamida/brimonidina Colirio en suspensión con la de la brinzolamida y la brimonidina administradas solas, la farmacocinética del estado de equilibrio de la brinzolamida y la *N*-desetilbrinzolamida en sangre completa era similar con la administración de la combinación en dosis fijas y con la de la brinzolamida sola. Del mismo modo, la farmacocinética plasmática del estado de equilibrio de la brimonidina era similar con la administración de la combinación en dosis fijas y con la de la brimonidina sola.

Distribución

En estudios llevados a cabo en conejos se observó que, tras la administración por vía tópica oftálmica dos veces al día, la brinzolamida se acumula en grado significativo en el complejo iris-cuerpo ciliar (CICC), en la coroides y especialmente en la retina, mientras que la brimonidina se acumula en grado significativo en la coroides, en la retina y especialmente en el CICC. En conejos pigmentados que recibieron brinzolamida radiomarcada por vía tópica, las mayores concentraciones de radioactividad ocular se localizaban en el CICC, y las concentraciones máximas en la coroides y el humor acuoso eran unas 6 veces inferiores a las

registradas en dicho complejo. En la retina, la exposición máxima era unas 11 veces menor que en el CICC.

La brinzolamida circulante se encuentra en su mayor parte unida a los eritrocitos, mientras que la presente en el plasma humano, que está en concentraciones mucho más bajas, muestra un grado de unión a las proteínas plasmáticas del 60% aproximadamente.

Se ha descrito una acumulación de brimonidina en el iris, el cuerpo ciliar y la coroides/retina de macacos cangrejeros que recibieron brimonidina al 0,5% por vía tópica oftálmica dos veces al día. Se observó una tendencia similar en conejos pigmentados, que presentaron una acumulación considerable y una retención prolongada en el CICC y la coroides. Este fenómeno se debe presuntamente a la capacidad de la brimonidina de unirse a la melanina.

Biotransformación

La brinzolamida es metabolizada por isoenzimas hepáticas del citocromo P450, en particular por la CYP3A4, la CYP2A6, la CYP2B6, la CYP2C8 y la CYP2C9. El metabolito principal es la *N*-desetilbrinzolamida, seguido de los metabolitos *N*-desmetoxipropilo y *O*-desmetilo y de un análogo del ácido *N*-propiónico formado por la oxidación de la cadena lateral *N*-propilo de la *O*-desmetilbrinzolamida. La brinzolamida y la *N*-desetilbrinzolamida no inhiben las isoenzimas del citocromo P450 en concentraciones como mínimo 100 veces superiores a las concentraciones sistémicas máximas.

En el ser humano, la brimonidina es metabolizada en su mayor parte en el hígado, probablemente por el citocromo P450 y la aldehído-oxidasa. Las principales vías metabólicas de la brimonidina son la $\alpha(N)$ -oxidación a 2-oxobrimonidina, 3-oxobrimonidina y 2,3-dioxobrimonidina y la ruptura oxidativa del anillo imidazólico, con formación de 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina.

Eliminación

La brinzolamida se elimina principalmente por la orina de forma inalterada. En el ser humano, la brinzolamida y la *N*-desetilbrinzolamida urinarias representan en torno al 60% y el 6% de la dosis, respectivamente. Los datos obtenidos en ratas muestran cierto grado de excreción biliar (alrededor del 20%), principalmente en forma de metabolitos.

En el ser humano, el tartrato de brimonidina se elimina rápidamente por medio de un masivo metabolismo sistémico; no se observa una acumulación sistémica notable tras la administración de dosis repetidas. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación del fármaco y sus metabolitos. Se observó que en las primeras 120 horas se había eliminado aproximadamente el 87% de una dosis radiactiva administrada por vía oral, el 74% de la cual se excretó por la orina en las primeras 96 horas.

Linealidad/no linealidad

Debido a su unión fuerte y saturable a la anhidrasa carbónica de los eritrocitos y otros tejidos, la brinzolamida tiene una farmacocinética intrínsecamente no lineal. En cambio, la brimonidina muestra una farmacocinética lineal, evidenciada por los datos del humor acuoso de pacientes con cataratas, en los cuales se observó un aumento de la exposición ocular proporcional a la dosis a medida que se administraban dosis tópicas más altas.

Relaciones entre la farmacocinética y la farmacodinámica

Aunque la brinzolamida muestra un largo tiempo de retención en el CICC y otros tejidos que contienen anhidrasa carbónica, con una vida media superior a los 30 días tanto en el CICC de conejos pigmentados como en el de albinos, su efecto hipotensor ocular es mucho más breve (de unas 12 horas). Ello se debe a que el efecto farmacológico solo se observa cuando más del 99% de la anhidrasa carbónica está unida al fármaco.

Se ha constatado una reducción más eficaz de la PIO al aumentar la dosis de brimonidina: tras la administración de una dosis tópica única de una solución de brimonidina al 0,08%, al 0,2% o al 0,5% a pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se observó un descenso tensional de entre el 16,1 y el 30,1% respecto a la PIO media inicial en el intervalo posológico.

5.3. Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenia y toxicidad para la función reproductora no pusieron de manifiesto riesgos especiales para el ser humano [1].

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Propilenglicol

Carbómero 974P

Ácido bórico

Manitol

Cloruro de sodio

Tiloxapol

Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar pH

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

6.3. Período de validez

Ver empaque secundario.

32 días a no más de 25°C, para el producto una vez abierto que contiene 5 mL de suspensión oftálmica.

65 días a no más de 30°C, para el producto una vez abierto que contiene 8 mL de suspensión oftálmica.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a no más de 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco tipo Drop-Tainer de polietileno de baja densidad (PEBD/LDPE), opaco, redondo, con gotero dispensador de PEBD/LDPE y tapa de rosca de polipropileno blanca (PP) (cuentagotas) que contiene 2,5 mL; 5,0 mL u 8,0 mL de suspensión oftálmica.

Caja que contiene 1 frasco.

No todos los tamaños de los envases están aprobados para su comercialización.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Ninguna especial.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, FABRICANTE Y DISTRIBUIDOR

Fabricado por: Alcon Laboratories INC., 6201 South Freeway, Fort Worth, Texas 76134 USA

Importado por: Importado por: Novartis Chile S.A, Rosario Norte 615 piso 10, Las Condes, Santiago, Chile., bajo licencia de Novartis AG, Suiza.

Para mayor información dirigirse a área de Información Médica de Novartis:
informacion.medica@novartis.com

2019-PSB/GLC-1047-s.

Última Revisión: Marzo de 2019