

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva 10 mg/ml + 2mg/ml colirio en suspensión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 2 mg de tartrato de brimonidina, equivalente a 1,3 mg de brimonidina.

Contiene aproximadamente 0,36 mg de brinzolamida y 0,07 mg de tartrato de brimonidina por gota.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de suspensión contiene 0,03 mg de cloruro de benzalconio.

Cada ml de suspensión contiene 3 mg de ácido bórico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en suspensión (colirio).

Suspensión homogénea de color blanco a blanquecino con un pH de aproximadamente 6,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Disminución de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en quienes la monoterapia proporciona una reducción insuficiente de la PIO (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada.

La dosis recomendada es una gota de Brinzolamida/Brimonidina Zentiva en el ojo(s) afectado(s) dos veces al día.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis según lo previsto.

Insuficiencia hepática y/o renal

No se ha estudiado el tratamiento con brinzolamida + brimonidina en pacientes con insuficiencia hepática y, por tanto, se recomienda precaución en esta población (ver sección 4.4).

No se ha estudiado el tratamiento con brinzolamida + brimonidina en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Dado que el componente brinzolamida de brinzolamida/brimonidina y su metabolito se excretan predominantemente por vía renal, brinzolamida/brimonidina está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brinzolamida + brimonidina en niños y adolescentes de 2 a 17 años. No hay datos disponibles.

Brinzolamida/brimonidina está contraindicado en recién nacidos y lactantes menores de 2 años para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en quienes la monoterapia proporciona una reducción insuficiente de la PIO debido a motivos de seguridad (ver sección 4.3).

Método de administración

Vía oftálmica

Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de usarlo.

Cuando se utiliza oclusión nasolagrimal y se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar como resultado una disminución de los efectos secundarios sistémicos y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4).

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero del frasco. Se debe indicar a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva se puede utilizar concomitantemente con otros medicamentos oftálmicos tópicos para reducir la presión intraocular. Si se utiliza más de un medicamento oftálmico tópico, los medicamentos deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al/los principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a las sulfonamidas (ver sección 4.4).

Pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).

Pacientes que toman antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos y mianserina) (ver sección 4.5).

Pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Pacientes con acidosis hiperclorémica.

Recién nacidos y lactantes menores de 2 años (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El medicamento no debe inyectarse. Se debe indicar a los pacientes que no trague

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva.

Efectos oculares

Brinzolamida + brimonidina no se ha estudiado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y no se recomienda su uso en estos pacientes.

El posible efecto de brinzolamida sobre la función endotelial corneal no se ha investigado en pacientes con córneas alteradas (particularmente en pacientes con recuento bajo de células endoteliales).

Específicamente, no se han estudiado pacientes que usan lentes de contacto y se recomienda un control cuidadoso de estos pacientes cuando usan brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal y el uso de lentes de contacto puede aumentar el riesgo para la córnea (para obtener más instrucciones sobre el uso de lentes de contacto, ver más abajo en “Cloruro de benzalconio”). Se recomienda una monitorización cuidadosa de los pacientes con córneas alteradas, como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

El tartrato de brimonidina puede provocar reacciones alérgicas oculares. Si se observan reacciones alérgicas, se debe suspender el tratamiento. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con tartrato de brimonidina, y algunas se han asociado con un aumento de la PIO.

No se han estudiado los efectos potenciales tras la interrupción del tratamiento con brinzolamida + brimonidina. Si bien no se ha estudiado la duración del efecto reductor de la PIO de brinzolamida + brimonidina, se espera que el efecto reductor de la PIO de brinzolamida dure de 5 a 7 días. El efecto reductor de la PIO de la brimonidina puede ser más prolongado.

Efectos sistémicos

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica y, aunque se administra por vía tópica, se absorbe por vía sistémica. Los mismos tipos de reacciones adversas a los medicamentos atribuibles a las sulfonamidas pueden ocurrir con la administración tópica, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilarlos de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si se producen signos de reacciones graves o hipersensibilidad, se debe retirar Brinzolamida/Brimonidina Zentiva inmediatamente.

Trastornos cardíacos

Tras la administración de brinzolamida + brimonidina, en algunos pacientes se observaron pequeñas disminuciones de la presión arterial. Se recomienda precaución al utilizar medicamentos como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos de forma concomitante con Brinzolamida/Brimonidina Zentiva o en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada (ver sección 4.5).

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva debe utilizarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

Alteraciones ácido/base

Se han informado alteraciones ácido-base con los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Brinzolamida/Brimonidina Zentiva contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra por vía tópica, se absorbe por vía sistémica. Con la administración tópica pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a los inhibidores carbónicos orales (es decir, alteraciones ácido-base) (ver sección 4.5).

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Brinzolamida/Brimonidina Zentiva está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Deterioro hepático

Brinzolamida + brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática; se debe tener precaución al tratar a estos pacientes (ver sección 4.2).

Estado de alerta mental

Los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica pueden afectar la capacidad para realizar tareas que requieran agudeza mental y/o coordinación física en pacientes de edad avanzada.

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva se absorbe sistémicamente y, por tanto, esto puede ocurrir con la administración tópica (ver sección 4.7).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brinzolamida + brimonidina en niños y adolescentes de 2 a 17 años. Síntomas de sobredosis de brimonidina (incluyendo pérdida del conocimiento, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis y apnea) se han notificado en recién nacidos y lactantes que reciben colirios de brimonidina como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito. Por lo tanto, Brinzolamida/Brimonidina Zentiva está contraindicado en niños menores de 2 años (ver sección 4.3).

No se recomienda el tratamiento de niños de 2 años o más (especialmente aquellos en el rango de edad de 2 a 7 años y/o que pesen < 20 kg) debido al potencial de reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central (ver sección 4.9).

Excipientes

Cloruro de benzalconio

Este medicamento contiene 0,15 mg de cloruro de benzalconio por cada 5 ml, lo que equivale a 0,03 mg/ml.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con brinzolamida + brimonidina.

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa y en pacientes que toman antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos y mianserina) (ver sección 4.3). Los antidepresivos tricíclicos pueden bloquear la respuesta hipotensora ocular de Brinzolamida/Brimonidina Zentiva.

Se recomienda precaución debido a la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con los depresores del SNC (por ejemplo, alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de brinzolamida + brimonidina. Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que toman medicamentos que pueden afectar el metabolismo y la absorción de aminas circulantes (por ejemplo, clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina).

Los agonistas alfa adrenérgicos (por ejemplo, tartrato de brimonidina), como clase, pueden reducir el pulso y la presión arterial.

Tras la administración de brinzolamida + brimonidina, en algunos pacientes se observaron pequeñas disminuciones de la presión arterial. Se recomienda precaución al utilizar medicamentos como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos de forma concomitante con brinzolamida/brimonidina.

Se recomienda precaución al iniciar (o cambiar la dosis) medicamentos sistémicos concomitantes (independientemente de la forma farmacéutica) que puedan interactuar con agonistas α -adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico (por ejemplo, isoprenalina, prazosina).

La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administra por vía tópica, se absorbe por vía sistémica. Se han informado alteraciones ácido-base con los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes tratados con brinzolamida/brimonidina.

Existe la posibilidad de que se produzca un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y brinzolamida tópica. No se recomienda la administración concomitante de Brinzolamida/Brimonidina Zentiva e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Las isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida incluyen CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se espera que los inhibidores de CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida por CYP3A4. Se recomienda precaución si se administran inhibidores de CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, es poco probable que se acumule brinzolamida ya que la eliminación renal es la vía principal. La brinzolamida no es un inhibidor de las isoenzimas del citocromo P-450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión en mujeres embarazadas.

La brinzolamida no fue teratogénica en ratas y conejos después de la administración sistémica (sonda oral). Los estudios en animales con brimonidina oral no indican efectos dañinos directos con respecto a la toxicidad reproductiva. En estudios con animales, la brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal de forma limitada (ver sección 5.3). No se recomienda este medicamento durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si brinzolamida + brimonidina tópica se excreta en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que tras la administración oral, niveles mínimos de brinzolamida se excretan en la leche materna. La brimonidina administrada por vía oral se excreta en la leche materna. Brinzolamida/Brimonidina Zentiva no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos preclínicos no muestran ningún efecto de brinzolamida o brimonidina sobre la fertilidad. No existen datos sobre el efecto de la administración oftálmica de brinzolamida + brimonidina sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva puede provocar mareos, fatiga y/o somnolencia, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Si se produce visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica pueden afectar la capacidad de los pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieran agudeza mental y/o coordinación física (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos con Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión dosificados dos veces al día, las reacciones adversas más comunes fueron hiperemia ocular y reacciones de tipo alérgico ocular que ocurrieron en aproximadamente el 6,7 % de los pacientes, y disgeusia (sabor amargo o sabor inusual en la boca después de la instilación) que ocurre en aproximadamente el 3 % de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos con Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml de colirio, suspensión dos veces al día y durante los estudios clínicos y la vigilancia poscomercialización con los componentes individuales brinzolamida y brimonidina. Se clasifican según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$) o frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes: nasofaringitis ² , faringitis ² , sinusitis ² Frecuencia no conocida: rinitis ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: recuento de hematíes disminuido ² , cloruro en sangre elevado ²
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad ³
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: apatía ² , depresión ^{2,3} , estado de ánimo deprimido ² , insomnio ¹ , libido disminuida ² , pesadillas ² , nerviosismo ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: somnolencia ¹ , mareo ³ , disgeusia ¹ Poco frecuentes: cefalea ¹ disfunción motora ² , amnesia ² , alteración de la memoria ² , parestesia ² Muy raras: síncope ³ Frecuencia no conocida: temblor ² , hipoestesia ² , ageusia ²

Trastornos oculares	Frecuentes: alergia ocular ¹ , queratitis ¹ , dolor ocular ¹ , molestia ocular ¹ , visión borrosa ¹ , visión anormal ³ , hiperemia ocular ¹ , palidez conjuntival ³ Poco frecuentes: erosión corneal ¹ , edema corneal ² , blefaritis ¹ , depósitos corneales (precipitado querático) ¹ , trastorno conjuntival (papilar) ¹ , fotofobia ¹ , fotopsia ² , hinchazón ocular ² , edema palpebral ¹ , edema conjuntival ¹ , ojo seco ¹ , secreción ocular ¹ , agudeza visual disminuida ² , lagrimeo aumentado ¹ , pterigión ² , eritema del párpado ¹ , meibomitis ² , diplopia ² , deslumbramiento ² , hipoestesia ocular ² , pigmentación de esclerótica ² , quiste subconjuntival ² , sensación anormal en el ojo ¹ , astenopía ¹ Muy raras: uveítis ³ , miosis ³ Frecuencia no conocida: alteraciones visuales ² , madarosis ²
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes: vértigo ¹ , acúfenos ²
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: distrés cardiorrespiratorio ² , angina de pecho ² , arritmia ³ , palpitaciones ^{2,3} , frecuencia cardíaca irregular ² , bradicardia ^{2,3} , taquicardia ³
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipotensión ¹ Muy raras: hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes: disnea ² , hiperactividad bronquial ² , dolor faringolaríngeo ² , garganta seca ¹ , tos ² , epistaxis ² , congestión del tracto respiratorio superior ² , congestión nasal ¹ , rinorrea ² , irritación de garganta ² , sequedad nasal ¹ , goteo postnasal ¹ , estornudos ² Frecuencia no conocida: asma ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: boca seca ¹ Poco frecuentes: dispepsia ¹ , esofagitis ² , molestia abdominal ¹ , diarrea ² , vómitos ² , náuseas ² , movimientos intestinales frecuentes ² , flatulencia ² , hipoestesia oral ² , parestesia oral ¹
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida: anomalías en las pruebas de la función hepática ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: dermatitis de contacto ¹ , urticaria ² , erupción ² , erupción maculopapular ² , prurito generalizado ² , alopecia ² , tensión de la piel ² Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4), edema de cara ³ , dermatitis ^{2,3} , eritema ^{2,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: dolor de espalda ² , espasmos musculares ² , mialgia ² Frecuencia no conocida: artralgia ² , dolor de extremidades ²
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes: dolor renal ² Frecuencia no conocida: polaquiuria ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: disfunción eréctil ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: dolor ² , dolor torácico ² , sensación anormal ² , sensación de inquietud ² , irritabilidad ² , residuo de medicamento ¹ Frecuencia no conocida: dolor torácico ² , edema periférico ^{2,3}
¹ reacción adversa observada con brinzolamida/brimonidina ² reacción adversa adicional observada con monoterapia de brinzolamida ³ reacción adversa adicional observada con monoterapia de brimonidina	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La disgeusia fue la reacción adversa sistémica más común asociada con el uso de brinzolamida + brimonidina (3,4%). Es probable que esté causado por el paso del colirio a la nasofaringe a través del canal

nasolagrimal y es atribuible principalmente al componente brinzolamida. La oclusión nasolagrimal o cerrar suavemente el párpado después de la instilación puede ayudar a reducir la aparición de este efecto (ver sección 4.2).

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva contiene brinzolamida, que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos generalmente están asociados con los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica. El mismo tipo de reacciones adversas atribuibles a los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica pueden ocurrir con la administración tópica.

Las reacciones adversas comúnmente asociadas con el componente brimonidina de Brinzolamida/Brimonidina Zentiva incluyen el desarrollo de reacciones de tipo alérgico ocular, fatiga y/o somnolencia y sequedad de boca. El uso de brimonidina se ha asociado con disminuciones mínimas de la presión arterial. Algunos pacientes que recibieron dosis de brinzolamida + brimonidina experimentaron disminuciones en la presión arterial similares a las observadas con el uso de brimonidina como monoterapia.

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: <http://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Si se produce una sobredosis con Brinzolamida/Brimonidina Zentiva, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Se deben mantener las vías respiratorias del paciente.

Debido al componente brinzolamida de Brinzolamida/Brimonidina Zentiva, pueden producirse desequilibrios electrolíticos, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos en el sistema nervioso. Se deben controlar los niveles séricos de electrolitos (particularmente potasio) y los niveles de pH sanguíneo.

Existe información muy limitada sobre la ingestión accidental del componente brimonidina de Brinzolamida/Brimonidina Zentiva en adultos. La única reacción adversa notificada hasta la fecha fue hipotensión. Se informó que el episodio de hipotensión fue seguido por hipertensión de rebote.

Se ha informado que las sobredosis orales de otros agonistas alfa-2 causan síntomas como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

Población pediátrica

Se han informado reacciones adversas graves después de la ingestión accidental del componente brimonidina de brinzolamida + brimonidina en sujetos pediátricos. Los sujetos experimentaron síntomas de depresión del SNC, típicamente coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y requirieron ingreso en cuidados intensivos con intubación si estaba indicado. Se informó que todos los sujetos se recuperaron por completo, generalmente dentro de 6 a 24 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Preparados para el glaucoma y mióticos, Código ATC: S01EC54

Mecanismo de acción

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva contiene dos principios activos: brinzolamida y tartrato de brimonidina. Estos dos componentes disminuyen la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) e hipertensión ocular (HTO) al suprimir de la formación de humor acuoso en los procesos ciliares del ojo. A pesar de que ambos, brinzolamida y brimonidina, disminuyen la PIO al suprimir de la formación de humor acuoso, sus mecanismos de acción son diferentes..

La brinzolamida actúa inhibiendo la enzima anhidrasa carbónica (AC-II) en el epitelio ciliar del ojo, que reduce la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido a través del epitelio ciliar, lo que resulta en una disminución de la formación de humor acuoso. La brimonidina, un agonista alfa-2 adrenérgico, inhibe la enzima adenilato ciclasa y suprime la formación del humor acuoso dependiente de la cAMP. Adicionalmente, la administración de brimonidina produce un aumento del flujo de salida uveoescleral.

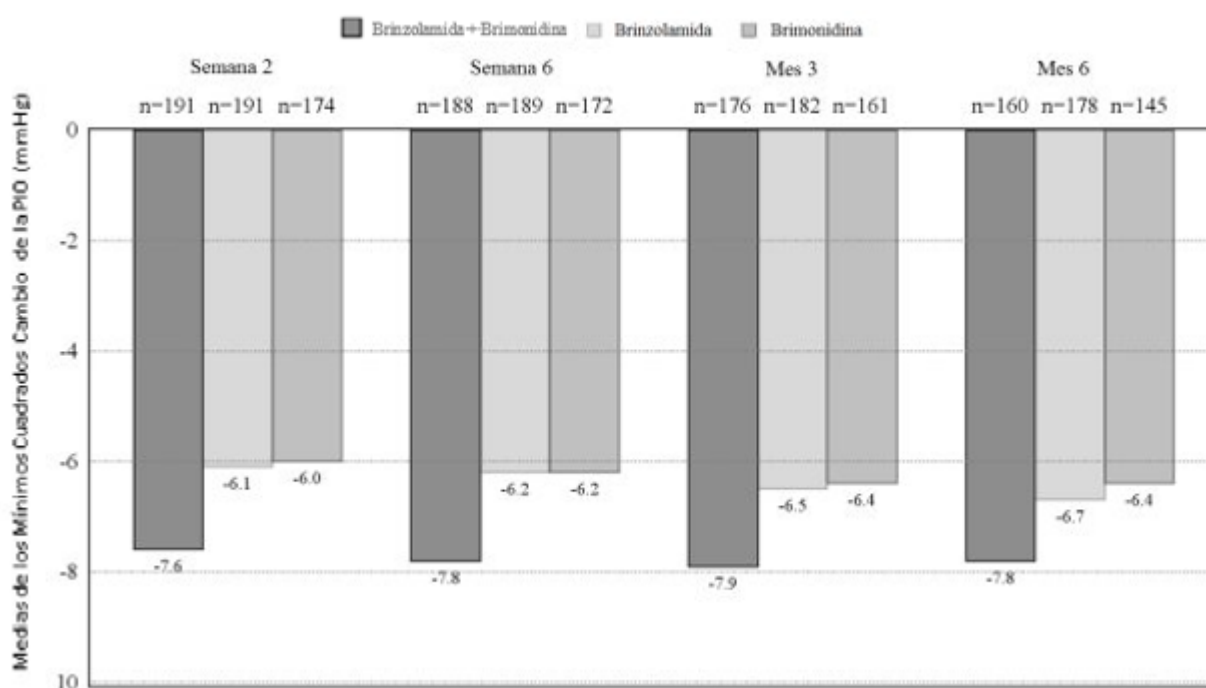
Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad.

Monoterapia

En un estudio clínico de contribución de los elementos, controlado, de seis meses de duración que incluyó a 560 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluido el componente de pseudoexfoliación o dispersión de pigmentos) y/o hipertensión ocular que, en opinión del investigador, no estaban suficientemente controlados con monoterapia o ya tomaban múltiples medicamentos para reducir la PIO y que tenían una PIO basal media diurna de 26 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO diurna de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml administrados dos veces al día fue de aproximadamente 8 mmHg. Se observaron reducciones estadísticamente superiores en la PIO media diurna con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml en comparación con brinzolamida 10 mg/ml o brimonidina 2 mg/ml dosificadas dos veces al día en todas las visitas durante todo el estudio (Figura 1).

Figura 1 Media^a diurna (9 AM, +2 h, +7 h) cambio de la PIO respecto al valor basal (mmHg) - Estudio de contribución de los elementos



^aMedias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, el estrato de PIO basal a las 9 AM y las mediciones de PIO correlacionadas dentro del paciente.

Todas las diferencias de tratamiento (brinzolamida + brimonidina frente componentes individuales) fueron estadísticamente significativas con $p=0,0001$ o menos.

Las reducciones medias respecto a la PIO basal en cada momento de cada visita fueron mayores con brinzolamida + brimonidina (6 a 9 mmHg) que con monoterapia con brinzolamida (5 a 7 mmHg) o brimonidina (4 a 7 mmHg). El porcentaje medio de reducción de la PIO respecto al valor basa con brinzolamida + brimonidina osciló entre el 23 y el 34 %. Los porcentajes de pacientes con un valor de PIO inferior a 18 mmHg fueron mayores en el grupo de Brinzolamida + Brimonidina que en el grupo de Brinzolamida en 11 de 12 controles durante el mes 6 y fueron mayores en el grupo de Brinzolamida + Brimonidina que en el grupo de Brimonidina en los 12 controles durante el mes 6. En el punto de control +2 h (el tiempo correspondiente al pico de eficacia de la mañana) de la visita para la variable primaria de eficacia en el mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg fue del 68,8 % en el grupo de Brinzolamida + Brimonidina, 42,3 % en el grupo de Brinzolamida y 44,0 % en el grupo de Brimonidina.

En un estudio clínico de no inferioridad, controlado de 6 meses de duración, en el que participaron 890 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliación o síndrome de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular que, en opinión del investigador, no estaban suficientemente controlados con monoterapia o ya tomaban múltiples medicamentos para reducir la PIO y que tenían una PIO basal media diurna de 26 a 27 mmHg, la no inferioridad de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml en comparación con brinzolamida 10 mg/ml + brimonidina 2 mg/ml dosificadas de forma concomitante se demostró en todas las visitas a lo largo del estudio con respecto a la reducción de la PIO media diurna respecto a la basal (Tabla 1).

Tabla 1 Comparación del cambio de la PIO media diurna (mmHg) respecto al valor basal - Estudio de no inferioridad

Visita	Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/mL + 2 mg/mL Media ^a	Brinzolamida + Brimonidina Media ^a	Diferencia Media ^a (95 % IC)
Semana 2	-8.4 (n=394)	-8.4 (n=384)	-0.0 (-0.4, 0.3)
Semana 6	-8.5 (n=384)	-8.4 (n=377)	-0.1 (-0.4, 0.2)
Mes 3	-8.5 (n=384)	-8.3 (n=373)	-0.1 (-0.5, 0.2)
Mes 6	-8.1 (n=346)	-8.2 (n=330)	0.1 (-0.3, 0.4)
^a Medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 MA y medidas de PIO correlacionadas por paciente			

Las reducciones medias respecto a la PIO basal en cada momento de cada visita con brinzolamida + brimonidina o los componentes individuales administrados de forma concomitante fueron similares (7 a 10 mmHg). El porcentaje medio de reducción de la PIO respecto al valor basal con brinzolamida + brimonidina osciló entre el 25 y el 37 %. Los porcentajes de pacientes con un valor de PIO inferior a 18 mmHg fueron similares en las visitas del estudio en el mismo momento hasta el mes 6 en los grupos de Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/mL + 2 mg/mL y Brinzolamida + Brimonidina. En el punto de control +2 h (el tiempo correspondiente al pico de eficacia de la mañana) para la visita de eficacia primaria en el mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg fue del 71,6 % en ambos grupos de estudio.

Terapia adyuvante

Los datos clínicos sobre el uso de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml como adyuvante de los análogos de prostaglandinas (APG) también mostraron una eficacia superior para reducir la PIO de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml + APG en comparación con el APG solo. En el estudio CQVJ499A2401, brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml + APG (es decir, travoprost, latanoprost o bimatoprost) demostró una eficacia superior para reducir la PIO desde el inicio en comparación con Vehículo + APG después de 6 semanas de tratamiento, con una diferencia entre tratamientos en el cambio medio ajustado por el modelo en la PIO diurna desde el inicio de -3,44 mmHg (IC del 95 %, -4,2, -2,7;

valor de $p < 0,001$).

Los datos clínicos sobre el uso de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/mL como adyuvante del colirio en solución de travoprost-timolol maleato en combinación a dosis fijas, también mostraron una eficacia superior para reducir la PIO de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml. ml + colirio de travoprost-timolol maleato en comparación con travoprost-timolol maleato solo. En el estudio CQVJ499A2402, brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml + colirio de travoprost-timolol maleato demostró una eficacia superior para reducir la PIO desde el inicio en comparación con vehículo + colirio de travoprost-timolol maleato después de 6 semanas de tratamiento, con entre- diferencia entre tratamientos en el cambio medio ajustado por el modelo en la PIO diurna desde el inicio de -2,15 mmHg (IC del 95 %, -2,8, -1,5; valor de $p < 0,001$).

El perfil de seguridad de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml en terapia adyuvante fue similar al observado con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml en monoterapia.

No hay datos de eficacia y seguridad para la terapia complementaria más allá de 6 semanas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/mL + 2 mg/mL en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La brinzolamida se absorbe a través de la córnea después de la administración oftálmica. Esta sustancia también se absorbe en la circulación sistémica, donde se une fuertemente a la anhidrasa carbónica de los glóbulos rojos. Las concentraciones plasmáticas son muy bajas. La vida media de eliminación en sangre total es prolongada (> 100 días) en humanos debido a la unión de la anhidrasa carbónica a los glóbulos rojos.

La brimonidina se absorbe rápidamente en el ojo después de la administración tópica. En conejos, las concentraciones oculares máximas se alcanzaron en menos de una hora en la mayoría de los casos. Las concentraciones plasmáticas máximas en humanos son < 1 ng/ml y se alcanzan en < 1 hora. Los niveles plasmáticos disminuyen con una vida media de aproximadamente 2 a 3 horas. No se produce acumulación durante la administración crónica.

En un estudio clínico ocular tópico que comparó la farmacocinética sistémica de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml administrada dos o tres veces al día con brinzolamida y brimonidina administradas individualmente usando las dos mismas posologías, la brinzolamida en sangre total en estado estacionario y la farmacocinética de N-desetilbrinzolamida fue similar entre el producto combinado y la brinzolamida administrada sola.

Asimismo, la farmacocinética plasmática en estado estacionario de la brimonidina en la combinación fue similar a la observada para la brimonidina administrada sola, con la excepción del grupo de tratamiento con brinzolamida + brimonidina dos veces al día, para el cual el $AUC_{0-12 \text{ horas}}$ medio fue aproximadamente un 25 % menor que el de la brimonidina sola administrada dos veces al día.

Distribución

Los estudios en conejos demostraron que las concentraciones oculares máximas de brinzolamida después de la administración tópica se encuentran en los tejidos anteriores como la córnea, la conjuntiva, el humor acuoso y el cuerpo ciliar e iris. La retención en los tejidos oculares se prolonga debido a la unión a la

anhidrasa carbónica. La brinzolamida se une moderadamente (alrededor del 60 %) a las proteínas plasmáticas humanas.

La brimonidina muestra afinidad por los tejidos oculares pigmentados, particularmente el cuerpo ciliar e iris, debido a sus conocidas propiedades de unión a la melanina. Sin embargo, los datos de seguridad clínicos y preclínicos muestran que es bien tolerado y seguro durante la administración crónica.

Biotransformación

La brinzolamida se metaboliza por las isoenzimas hepáticas del citocromo P450, específicamente CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. El metabolito principal es la N-desetilbrinzolamida, seguido de los metabolitos N-desmetoxipropilo y O-desmetilo, así como un análogo del ácido N-propiónico formado por 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 al menos 100 veces superiores a los niveles sistémicos máximos.

La brimonidina se metaboliza ampliamente por la aldehído oxidasa hepática, con la formación de los principales metabolitos 2-oxobrimonidina, 3-oxobrimonidina y 2,3-dioxobrimonidina. También se observa escisión oxidativa del anillo de imidazolina a 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina.

Eliminación

La brinzolamida se elimina principalmente por la orina inalterada. En humanos, la brinzolamida y la N-desetilbrinzolamida en orina representaron aproximadamente el 60 y el 6 % de la dosis, respectivamente. Los datos en ratas mostraron cierta excreción biliar (alrededor del 30 %), principalmente en forma de metabolitos.

La brimonidina se elimina principalmente por la orina en forma de metabolitos. En ratas y monos, los metabolitos en orina representaron del 60 al 75 % de las dosis orales o intravenosas.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de la brinzolamida es inherentemente no lineal debido a la saturación de la unión con la anhidrasa carbónica en la sangre total y en diversos tejidos. La exposición en estado estacionario no aumenta de manera proporcional a la dosis.

Por el contrario, la brimonidina exhibe una farmacocinética lineal en el rango de dosis clínicamente terapéutica.

Relación(es) farmacocinética/farmacodinámica(s)

Brinzolamida/Brimonidina Zentiva está indicado para acción local dentro del ojo. No es factible evaluar la exposición ocular humana a dosis eficaces. No se ha establecido la relación farmacocinética/farmacodinámica en humanos para la reducción de la PIO.

Otras poblaciones especiales

No se han realizado estudios para determinar los efectos de la edad, la raza y la insuficiencia renal o hepática con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml. Un estudio de brinzolamida en sujetos japoneses frente a no japoneses mostró una farmacocinética sistémica similar entre los dos grupos. En un estudio de brinzolamida en sujetos con insuficiencia renal, se demostró un aumento de 1,6 a 2,8 veces en la exposición sistémica a brinzolamida y N-desetilbrinzolamida entre sujetos normales y con insuficiencia renal moderada.

Este aumento en las concentraciones de eritrocitos en estado estacionario de material relacionado con la sustancia no inhibió la actividad de la anhidrasa carbónica de los eritrocitos a niveles asociados con efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, el producto combinado no se recomienda para pacientes con

insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto).

La C_{max} , el AUC y la vida media de eliminación de la brimonidina son similares en sujetos de edad avanzada (> 65 años) en comparación con adultos jóvenes. No se han evaluado los efectos de la insuficiencia renal y hepática sobre la farmacocinética sistémica de brimonidina. Dada la baja exposición sistémica a la brimonidina después de la administración oftálmica, se espera que los cambios en la exposición plasmática no sean clínicamente relevantes.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética sistémica de brinzolamida y brimonidina, solas o en combinación, en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Brinzolamida

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

Los efectos en estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico. En conejos, dosis orales tóxicas para la madre de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (261 veces la dosis clínica diaria recomendada de 23 microgramos/kg/día) no revelaron ningún efecto sobre el desarrollo fetal. En ratas, dosis de 18 mg/kg/día (783 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no de 6 mg/kg/día, dieron como resultado una osificación ligeramente reducida del cráneo y las esternebras de los fetos. Estos hallazgos se asociaron con acidosis metabólica con disminución del aumento de peso corporal en las madres y disminución del peso fetal. Se observaron disminuciones en el peso fetal relacionadas con la dosis en crías de madres que recibieron de 2 a 18 mg/kg/día. Durante la lactancia, la concentración sin efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

Brimonidina

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio (solución al 50 %)
Propilenglicol (E1520)
Carbómero 974P
Ácido bórico (E284)
Cloruro de sodio
Tiloxapol
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

4 semanas tras la primera apertura del envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de LDPE blanco de 10 ml con una punta de cuentagotas sellada de LDPE blanco y un tapón blanco de HDPE/LDPE con un cierre a prueba de manipulaciones, que contiene 5 ml de una suspensión homogénea de color blanco a blanquecino.

Caja que contiene 1 frasco o 3 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89824

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

Septiembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>