

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bolesin 10 mg/ml colirio en suspensión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida.

Una gota contiene aproximadamente 309 microgramos de brinzolamida.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de suspensión contiene aproximadamente 0,0975 mg de cloruro de benzalconio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en suspensión.

Suspensión homogénea blanca.

pH: 7.1 – 7.9

Osmolalidad: 270 – 320 mOsm/Kg

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Bolesin está indicado para reducir la presión intraocular elevada en casos de:

- hipertensión ocular
- glaucoma de ángulo abierto

como monoterapia en pacientes adultos que no responden a los betabloqueantes o en pacientes adultos en los que los betabloqueantes están contraindicados, o bien como terapia coadyuvante a los betabloqueantes o a los análogos de prostaglandinas (ver también sección 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Cuando se emplea como monoterapia o como terapia coadyuvante, la dosis es de una gota de Bolesin dos veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Algunos pacientes pueden responder mejor con una gota tres veces al día.

##### Poblaciones especiales

###### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

###### *Insuficiencia hepática y renal*

El tratamiento con brinzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática por lo que no se recomienda su administración en estos pacientes.

El tratamiento con brinzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como la

brinzolamida y su principal metabolito se excretan mayoritariamente por vía renal, el tratamiento con brinzolamida está contraindicado en estos pacientes (ver también sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de brinzolamida en lactantes, niños y adolescentes con edades de 0 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1. No se recomienda utilizar brinzolamida en lactantes, niños y adolescentes.

#### Forma de administración

Vía oftálmica.

Después de la instilación es recomendable cerrar suavemente los ojos u ocluir el conducto nasolagrimal. De este modo se puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de los efectos adversos sistémicos.

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de usar. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad antes de utilizar este medicamento.

Para evitar la contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, áreas anexas u otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

Cuando se vaya a sustituir un fármaco antiglaucoma de uso oftálmico por brinzolamida, se debe interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciarse la administración de brinzolamida al día siguiente.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los distintos medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas se deben administrar en último lugar.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe exceder de una gota tres veces al día en el ojo(s) afectado(s).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas (ver también sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave.
- Acidosis hiperclorémica.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Efectos sistémicos

Brinzolamida es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras la administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas al medicamento que las atribuidas a las sulfonamidas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y los síntomas y monitorizar estrechamente las reacciones en la

piel. En caso de que aparezcan signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, brinzolamida debe suspenderse inmediatamente.

Se han notificado alteraciones ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica (ver sección 4.2).

La brinzolamida no se ha estudiado en recién nacidos pretérmino (menos de 36 semanas de gestación) ni en menores de 1 semana. Debido al posible riesgo de acidosis metabólica, los pacientes con anomalías o inmadurez tubular renal significativa, solo deberán recibir brinzolamida después de evaluar cuidadosamente el balance beneficio riesgo.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física. Puesto que brinzolamida se absorbe sistémicamente, estos efectos pueden presentarse tras su administración oftálmica.

#### Tratamiento concomitante

En los pacientes tratados simultáneamente con un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y con brinzolamida, potencialmente puede producirse un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica. Ni se ha estudiado ni se recomienda la administración concomitante de brinzolamida e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral (ver también sección 4.5).

Como terapia coadyuvante del glaucoma se ha estudiado principalmente la administración conjunta de brinzolamida y timolol. Asimismo se ha estudiado el efecto reductor de brinzolamida sobre la PIO cuando se administra como terapia coadyuvante a travoprost, análogo de prostaglandina. No hay datos disponibles del uso a largo plazo de brinzolamida como terapia coadyuvante a travoprost (ver también sección 5.1).

La experiencia del uso de brinzolamida en el tratamiento de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario es limitada. Se recomienda precaución en el tratamiento de estos pacientes y estrecha monitorización de la presión intraocular (PIO). No se ha estudiado la administración de Brinzolamida en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

No se ha establecido el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con bajo número de células endoteliales). En particular, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen 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 corneal. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas como en pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

No se han estudiado los efectos potenciales de rebote después del tratamiento con brinzolamida; es de esperar que el efecto de disminución de la PIO se mantenga durante 5-7 días.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 0,0975 mg de cloruro de benzalconio en cada 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 han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prologados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

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

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brinzolamida en lactantes, niños y adolescentes con edades de 0 a 17 años, por lo que no se recomienda su uso en lactantes, niños y adolescentes.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacciones de brinzolamida con otros medicamentos.

En ensayos clínicos se empleó brinzolamida junto con análogos de prostaglandinas y preparados oftálmicos de timolol sin que se pusieran de manifiesto interacciones adversas. La asociación de brinzolamida con mióticos o con agonistas adrenérgicos no ha sido evaluada durante la terapia coadyuvante del glaucoma.

Brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se ha informado de alteraciones ácido-base con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes tratados con brinzolamida.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de la brinzolamida incluyen CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que los inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhibirán la metabolización de la brinzolamida por el CYP3A4. Aunque es improbable que se produzca acumulación de brinzolamida, ya que la vía principal de eliminación es renal, se recomienda precaución si se administran concomitantemente inhibidores del CYP3A4. La brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se dispone de datos o estos son limitados relativos al uso oftálmico de brinzolamida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras administración sistémica (ver también sección 5.3).

Brinzolamida no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si brinzolamida/metabolitos se excretan en la leche humana tras administración oftálmica. Estudios en animales muestran excreción de niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna tras administración oral.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brinzolamida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

Los estudios realizados en animales con brinzolamida no mostraron efectos sobre la fertilidad. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica de brinzolamida sobre la fertilidad humana.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de brinzolamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas (ver también sección 4.8). Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física (ver también sección 4.4 y sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos incluyendo 2732 pacientes tratados con brinzolamida en monoterapia o terapia coadyuvante con timolol maleato 5 mg/ml, las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento fueron: disgeusia (6,0%) (sabor amargo o extraño, ver descripción debajo) y visión borrosa transitoria (5,4%) tras la instilación, que dura desde unos pocos segundos a unos pocos minutos (ver también sección 4.7).

#### Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con brinzolamida 10 mg/ml colirio en suspensión y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: 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 raras ( $< 1/10.000$ ), o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas de postcomercialización.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Término preferido MedDRA (v.15.1)</b>
Infecciones e infestaciones	<u>Poco frecuentes</u> : nasofaringitis, faringitis, sinusitis <u>Frecuencia no conocida</u> : rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Poco frecuentes</u> : reducción del recuento de hematíes, elevación del cloruro en sangre
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Frecuencia no conocida</u> : hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuencia no conocida</u> : apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> : apatía, depresión, estado de ánimo deprimido, libido disminuida, pesadillas, nerviosismo  <u>Raras</u> : insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Poco frecuentes</u> : disfunción motora, amnesia, mareo, parestesia, Cefalea  <u>Raras</u> : alteración de la memoria, somnolencia  <u>Frecuencia no conocida</u> : temblor, hipoestesia, ageusia
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperemia ocular  <u>Poco frecuentes</u> : erosión corneal, queratitis, queratitis punteada, queratopatía, depósito en el ojo, manchas corneales, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneal, blefaritis, prurito en el ojo, conjuntivitis, hinchazón ocular, meibomitis, deslumbramiento, fotofobia, ojo seco, conjuntivitis alérgica, pterigión, pigmentación de esclerótica, astenopía, molestia ocular, sensación anormal en el ojo, queratoconjuntivitis seca, quiste subconjuntival, hiperemia conjuntival, prurito en el párpado, secreción ocular, costras en el margen del párpado, lagrimeo aumentado  <u>Raras</u> : edema corneal, diplopía, agudeza visual disminuida, fotopsia, hipoestesia del ojo, edema periorbital, presión intraocular aumentada, relación fovea/papila del nervio óptico aumentada  <u>Frecuencia no conocida</u> : trastorno corneal, alteración visual, alergia ocular, madarosis, trastorno del párpado, eritema del párpado
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Raras</u> : acúfenos  <u>Frecuencia no conocida</u> : vértigo
Trastornos cardíacos	<u>Poco frecuentes</u> : distrés cardiorrespiratorio, bradicardia, palpitaciones  <u>Raras</u> : angina de pecho, frecuencia cardíaca irregular  <u>Frecuencia no conocida</u> : arritmia, taquicardia, hipertensión, aumento de la presión arterial, presión arterial disminuida, frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes</u> : disnea, epistaxis, dolor orofaríngeo, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, rinorrea, estornudos  <u>Raras</u> : hiperreactividad bronquial, congestión del tracto respiratorio alto, congestión sinusal, congestión nasal, tos, sequedad nasal  <u>Frecuencia no conocida</u> : asma

Trastornos gastrointestinales	<p><u>Frecuentes</u>: disgeusia</p> <p><u>Poco frecuentes</u>: esofagitis, diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal alto, molestia abdominal, molestia en el estómago, flatulencia, movimientos intestinales frecuentes, trastorno gastrointestinal, hipoestesia oral, paraestesia oral, boca seca</p>
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Frecuencia no conocida</u>: anomalías en las pruebas de la función hepática</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Poco frecuentes</u>: erupción, erupción maculopapular, adelgazamiento de la piel</p> <p><u>Raras</u>: urticaria, alopecia, prurito generalizado</p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: dermatitis, eritema, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4)</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Poco frecuentes</u>: dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia</p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: artralgia, dolor de extremidades</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Poco frecuentes</u>: dolor renal</p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: polaquiuria</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Poco frecuentes</u>: disfunción eréctil</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Poco frecuentes</u>: dolor, molestia torácica, fatiga, sensación anormal</p> <p><u>Raras</u>: dolor torácico, sensación de inquietud, astenia, irritabilidad</p> <p><u>Frecuencia no conocida</u>: edema periférico, malestar</p>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<p><u>Poco frecuentes</u>: sensación de cuerpo extraño en el ojo</p>

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La reacción adversa sistémica descrita con mayor frecuencia, asociada al uso de brinzolamida durante los ensayos clínicos fue disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación). Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal. La incidencia de este efecto puede reducirse con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente (ver también sección 4.2).

Brinzolamida es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica.

Los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras la administración oftálmica, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

No se han observado reacciones adversas inesperadas cuando se utiliza brinzolamida como terapia coadyuvante a travoprost. Las reacciones adversas detectadas durante el tratamiento coadyuvante se habían observado con cada principio activo por separado.

#### Población pediátrica

En ensayos clínicos de escala reducida y corta duración, se observó que aproximadamente un 12,5% de los pacientes pediátricos experimentaron reacciones adversas, la mayoría de las cuales fueron reacciones oculares locales no graves, como hiperemia conjuntival, irritación ocular, secreción ocular y lagrimeo aumentado (ver también sección 5.1).

#### 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**

No se han notificado casos de sobredosis.

El tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Pueden producirse desequilibrio electrolítico, acidosis y posibles efectos sobre el sistema nervioso. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiglaucoma y mióticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica.  
Código ATC: S01EC04

#### Mecanismo de acción

La anhidrasa carbónica (AC) es un enzima que se encuentra en muchos tejidos del organismo, incluidos los ojos. La anhidrasa carbónica cataliza la reacción reversible de hidratación del dióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico.

La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, probablemente debido a que enlentece la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido. El resultado es una disminución de la presión intraocular (PIO) que es el factor de riesgo principal en la patogénesis de la lesión del nervio óptico y de la pérdida del campo visual glaucomatosa. La brinzolamida es un inhibidor de la Anhidrasa Carbónica II (AC-II), que es la isoenzima predominante en el ojo con un  $CI_{50}$  *in vitro* de 3,2 nM y un  $K_i$  de 0,13 nM frente a AC-II.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se estudió el efecto reductor de brinzolamida sobre la PIO como terapia coadyuvante a travoprost, un análogo de prostaglandinas. Después de una fase de inicio de 4 semanas durante las que se administró travoprost, los pacientes con una  $PIO \geq 19$  mmHg fueron aleatorizados a recibir tratamiento adicional con brinzolamida o timolol. Se observó un descenso adicional de la PIO media diurna de 3,2 a 3,4 mmHg para

el grupo de brinzolamida y de 3,2 a 4,2 mmHg para el grupo de timolol. En los grupos brinzolamida/travoprost se observó una mayor incidencia global de reacciones adversas no graves, principalmente relacionadas con signos de irritación local. Las reacciones fueron leves y no afectaron a la frecuencia de abandono del tratamiento en los ensayos (ver también sección 4.8).

Se realizó un ensayo clínico con brinzolamida en 32 pacientes pediátricos menores de 6 años, con diagnóstico de glaucoma o hipertensión ocular. Algunos pacientes no habían recibido nunca tratamiento para la PIO (naïve) mientras que otros, habían tenido tratamientos previos con otro(s) medicamento(s) para reducir la PIO. A aquellos pacientes que estaban recibiendo previamente medicación para la PIO no se les requirió su interrupción hasta el inicio de la monoterapia con brinzolamida.

La eficacia de brinzolamida en los pacientes naïve (10 pacientes) fue similar a la observada previamente en adultos, con reducciones promedio de la PIO respecto al valor base de hasta 5 mmHg. En los pacientes en tratamiento previo con medicamento(s) oftálmicos para reducir la PIO (22 pacientes), la PIO promedio aumentó ligeramente respecto al valor base en el grupo de brinzolamida.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oftálmica, la brinzolamida se absorbe a nivel sistémico. Debido a su elevada afinidad por la AC-II, se distribuye extensamente en los eritrocitos y exhibe una prolongada semivida en sangre (con una media de 24 semanas aproximadamente). En humanos se forma el metabolito N-desetil-brinzolamida, que también se une a la AC y se acumula en los eritrocitos. En presencia de la brinzolamida, este metabolito se une principalmente a la AC-I. En plasma, tanto las concentraciones de brinzolamida como las de su metabolito N-desetil-brinzolamida son bajas y, generalmente, por debajo de los límites de cuantificación de los métodos analíticos (<7,5 ng/ml).

La unión a proteínas plasmáticas es moderada (alrededor del 60%). La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente un 60%). Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son la brinzolamida y el metabolito N-desetil-brinzolamida junto con trazas de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.

En un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, se administraron cápsulas de 1 mg de brinzolamida por vía oral dos veces al día durante un periodo de hasta 32 semanas y se determinó la actividad de la AC de los eritrocitos para valorar el grado de inhibición de la AC sistémica.

La saturación de la AC-II de los eritrocitos con brinzolamida se alcanzó durante las primeras 4 semanas (concentraciones en eritrocitos de aproximadamente 20  $\mu$ M). La N-desetil-brinzolamida se acumuló en los eritrocitos hasta alcanzar el estado estacionario entre las 20-28 semanas, con concentraciones entre 6-30  $\mu$ M. La inhibición de la actividad total de la AC de los eritrocitos en el estado estacionario fue aproximadamente del 70-75%.

Individuos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/minuto) recibieron 1 mg de brinzolamida por vía oral dos veces al día durante un periodo de hasta 54 semanas. En la cuarta semana de tratamiento, la concentración de brinzolamida en los eritrocitos osciló entre 20 y 40  $\mu$ M. En el estado estacionario, las concentraciones de brinzolamida y de su metabolito en los eritrocitos oscilaron en unos rangos de 22,0 a 46,1 y de 17,1 a 88,6  $\mu$ M, respectivamente.

Con el aclaramiento de creatinina reducido, las concentraciones de N-desetil-brinzolamida en los eritrocitos aumentaron y la actividad total de la AC de los eritrocitos se redujo, si bien, tanto las concentraciones de brinzolamida en los eritrocitos como la actividad de la AC-II permanecieron inalteradas. En los individuos con mayor grado de insuficiencia renal, la inhibición de la actividad total de la AC en el estado estacionario fue mayor, aunque inferior al 90%.

En un estudio por vía oftálmica, las concentraciones en el estado estacionario de brinzolamida en los eritrocitos fueron similares a las obtenidas en el estudio por vía oral, si bien los niveles de N-desetil-brinzolamida fueron inferiores. La actividad de la anhidrasa carbónica fue aproximadamente del 40-70% de los valores previos a la administración.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Datos no clínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no revelaron especial riesgo en humanos.

En estudios de toxicidad en el desarrollo de conejos a dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (125 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal, a pesar de que se produjo toxicidad maternal significativa.

Estudios similares en ratas mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebra de fetos de hembras que recibieron dosis de brinzolamida de 18 mg/kg/día (375 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos) que no se observó en las que recibieron 6 mg/kg/día. Estos hallazgos se observaron con dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso corporal en las madres y reducción del peso fetal. En las crías de madres que recibieron brinzolamida por vía oral se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis oral de brinzolamida administrada, que oscilaron desde un descenso leve (aproximadamente 5-6%) con 2 mg/kg/día a cerca del 14% con 18 mg/kg/día. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Solución de cloruro de benzalconio

Manitol (E421)

Poloxámero 407

Carbómero

Edetato de disodio

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

4 semanas después de la primera apertura del envase.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envase cuentagotas de 10 ml consistente en un frasco LDPE con cuentagotas LDPE con tapón blanco PP o HDPE, conteniendo 5 ml de suspensión blanca homogénea.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Thalassa Pharma, S.L.  
Avda. Ernest Lluch, 32  
Tecno Campus Torre TCM2, Planta 6  
08302 Mataró (Barcelona)  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90.069

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

Enero 2025

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2025

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