

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grefixyl 10 mg/ml + 2 mg/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.

#### Excipiente(s) 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.

Suspensión uniforme de blanca a blanquecina, pH 6.5 (aproximadamente).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia produce 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 de una gota de Grefixyl dos veces al día en el ojo(s) afectado(s).

##### Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.

##### Insuficiencia hepática y/o renal

No se ha estudiado el tratamiento de brinzolamida/brimonidina en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

No se ha estudiado el tratamiento con este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como el componente de Grefixyl, la brinzolamida y su principal metabolito se excretan principalmente por vía renal, este medicamento 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 de edad. No se dispone de datos.

Este medicamento está contraindicado en recién nacidos y lactantes menores de 2 años de edad para la

reducción de la presión intraocular (PIO) elevada con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO por motivos de seguridad (ver sección 4.3).

### Forma de administración

Vía oftálmica.

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

Después de la instilación es recomendable cerrar suavemente los ojos y ocluir el conducto nasolagrimal durante 2 minutos para reducir la absorción sistémica. De este modo se puede conseguir una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4).

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

Este medicamento se puede utilizar concomitantemente con otros medicamentos oftálmicos para reducir la presión intraocular. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos se deben espaciar al menos 5 minutos.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a las sulfonamidas (ver sección 4.4).
- Pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5).
- Pacientes tratados con 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.
- Neonatos y niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.4).

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

Este medicamento no se debe inyectar. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran este medicamento.

#### Efectos oculares

No se ha estudiado la administración de brinzolamida/brimonidina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

No se ha establecido el posible efecto de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). 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 podría aumentar el riesgo corneal (para más instrucciones sobre el uso lentes de contacto, ver “Cloruro de benzalconio”). Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

El tartrato de brimonidina puede producir 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, en algunos casos asociadas a un aumento de la PIO.

No se han estudiado los efectos potenciales después de la finalización del tratamiento con brinzolamida/brimonidina. Aunque no se ha estudiado la duración del efecto de disminución de la PIO de brinzolamida/brimonidina, es de esperar que el efecto de disminución de la PIO de la brinzolamida se mantenga durante 5-7 días. El efecto de disminución de la PIO de brimonidina puede ser más prolongado.

#### Efectos sistémicos

Este medicamento contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración tópica, 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, este medicamento debe suspenderse inmediatamente.

#### Trastornos cardíacos

En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de brinzolamida/brimonidina. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos o en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada (ver sección 4.5).

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangéctis obliterante.

#### Trastornos ácido/base

Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Este medicamento contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica que, aunque se administra vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores carbónicos orales (p.ej. trastornos ácido-base) (ver sección 4.5).

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el tratamiento con brinzolamida/brimonidina en pacientes con insuficiencia hepática por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

#### Estado de alerta mental

En pacientes de edad avanzada, los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física. Puesto que este medicamento se absorbe sistémicamente, estos efectos se pueden presentar tras su administración oftálmica (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 de edad. En recién nacidos y lactantes que recibieron colirio de brimonidina como parte de tratamiento médico para el glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis de brimonidina (que incluye pérdida de consciencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis y apnea). Por lo que, este medicamento está contraindicado en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.3).

No se recomienda el tratamiento en niños de 2 años y mayores (en especial en aquellos de edad comprendida entre 2-7 años y/o que pesen <20 kg) debido a los potenciales efectos adversos sobre el sistema nervioso central (ver sección 4.9).

#### Excipientes

### Cloruro de benzalconio

Grefixyl contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Se debe instruir a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de Grefixyl y esperen al menos 15 minutos después de la instilación de la dosis 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.

Este medicamento está contraindicado en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa y en pacientes tratados con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos y mianserina), (ver sección 4.3). Los antidepresivos tricíclicos pueden bloquear la respuesta hipotensora ocular de este medicamento.

Se recomienda precaución cuando se administra junto con depresores del SNC (p.ej. alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos) debido a la posibilidad de aparición de un efecto aditivo o de potenciación.

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes después de la administración de brinzolamida/brimonidina. No obstante, se recomienda precaución en pacientes tratados con medicamentos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes (p.ej. clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina).

La clase de fármacos agonistas alfa adrenérgicos (p.ej. tartrato de brimonidina) puede reducir el pulso y la presión sanguínea. En algunos pacientes se observaron pequeños descensos de la presión sanguínea después de la administración de brinzolamida/brimonidina. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardiacos.

Se recomienda precaución cuando se inicie (o modifique la dosis) de medicamentos sistémicos administrados de forma concomitante (con independencia de la forma farmacéutica), que puedan interaccionar con agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (p.ej. isoprenalina, prazosina).

La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes tratados con este medicamento.

En pacientes tratados con un inhibidor de la anhidrasa carbónica oral y brinzolamida oftálmica, existe un potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda la administración concomitante de este medicamento e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, es poco probable que se produzca acumulación de brinzolamida. La brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión en mujeres embarazadas.

La brinzolamida tras administración sistémica (sonda oral) no fue teratogénica en ratas ni en conejos. Los estudios en animales con brimonidina administrada vía oral no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. En estudios con animales, la brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal en grado limitado (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si brinzolamida/brimonidina oftálmica se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tras administración oral, se excretan niveles mínimos de brinzolamida en la leche materna. La brimonidina se excreta en la leche materna tras administración oral. No se debe utilizar este medicamento en madres en periodo de lactancia.

### Fertilidad

Datos preclínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni de la brimonidina sobre la fertilidad. No se dispone de datos sobre el efecto de la administración oftálmica de brinzolamida/brimonidina en la fertilidad humana.

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

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Este medicamento puede producir mareo, fatiga y/o somnolencia que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. 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 de pacientes de edad avanzada para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física (ver sección 4.4).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión, administrado dos veces al día, fueron hiperemia ocular y reacciones de tipo alérgico ocular, que ocurrieron aproximadamente en el 6-7% de los pacientes y disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación) que ocurrió aproximadamente en el 3% de los pacientes.

### Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante estudios clínicos con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión administrado dos veces al día y durante estudios clínicos y vigilancia poscomercialización con los componentes por separado, brinzolamida y brimonidina. 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 ( $< 1/10\ 000$ ) y 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.

| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>            | <b>Reacciones adversas</b>  |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones                            | <u>Poco frecuentes</u> : nasofaringitis <sup>2</sup> , faringitis <sup>2</sup> , sinusitis <sup>2</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : rinitis <sup>2</sup>   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático        | <u>Poco frecuentes</u> : recuento de hematíes disminuido <sup>2</sup> , cloruro en sangre elevado <sup>2</sup>  |
| Trastornos del sistema inmunológico                    | <u>Poco frecuentes</u> : hipersensibilidad <sup>3</sup>   |
| Trastornos psiquiátricos                               | <u>Poco frecuentes</u> : apatía <sup>2</sup> , depresión <sup>2,3</sup> , estado de ánimo deprimido <sup>2</sup> , insomnio <sup>1</sup> , libido disminuida <sup>2</sup> , pesadillas <sup>2</sup> , nerviosismo <sup>2</sup>  |
| Trastornos del sistema nervioso                        | <u>Frecuentes</u> : somnolencia <sup>1</sup> , mareo <sup>3</sup> , disgeusia <sup>1</sup><br><u>Poco frecuentes</u> : cefalea <sup>1</sup> , disfunción motora <sup>2</sup> , amnesia <sup>2</sup> , alteración de la memoria <sup>2</sup> , paraestesia <sup>2</sup><br><u>Muy raras</u> : síncope <sup>3</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : temblor <sup>2</sup> , hipoestesia <sup>2</sup> , ageusia <sup>2</sup>   |
| Trastornos oculares                                    | <u>Frecuentes</u> : alergia ocular <sup>1</sup> , queratitis <sup>1</sup> , dolor ocular <sup>1</sup> , molestia ocular <sup>1</sup> , visión borrosa <sup>1</sup> , visión anormal <sup>3</sup> , hiperemia ocular <sup>1</sup> , palidez conjuntival <sup>3</sup><br><u>Poco frecuentes</u> : erosión corneal <sup>1</sup> , edema corneal <sup>2</sup> , blefaritis <sup>1</sup> , depósitos corneales (precipitado querático) <sup>1</sup> , trastorno conjuntival (papilar) <sup>1</sup> , fotofobia <sup>1</sup> , fotopsia <sup>2</sup> , hinchazón ocular <sup>2</sup> , edema palpebral <sup>1</sup> , edema conjuntival <sup>1</sup> , ojo seco <sup>1</sup> , secreción ocular <sup>1</sup> , agudeza visual disminuida <sup>2</sup> , lagrimeo aumentado <sup>1</sup> , pterigión <sup>2</sup> , eritema del párpado <sup>1</sup> , meibomitis <sup>2</sup> , diplopia <sup>2</sup> , deslumbramiento <sup>2</sup> , hipoestesia ocular <sup>2</sup> , pigmentación de la esclerótica <sup>2</sup> , quiste subconjuntival <sup>2</sup> , sensación anormal en el ojo <sup>1</sup> , astenopía <sup>1</sup><br><u>Muy raras</u> : uveítis <sup>3</sup> , miosis <sup>3</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : alteraciones visuales <sup>2</sup> , madarosis <sup>2</sup> |
| Trastornos del oído y del laberinto                    | <u>Poco frecuentes</u> : vertigo <sup>1</sup> , acúfenos <sup>2</sup>   |
| Trastornos cardíacos                                   | <u>Poco frecuentes</u> : distrés cardiorespiratorio <sup>2</sup> , angina de pecho <sup>2</sup> , arritmia <sup>3</sup> , palpitaciones <sup>2,3</sup> , frecuencia cardíaca irregular <sup>2</sup> , bradicardia <sup>2,3</sup> , taquicardia <sup>3</sup>   |
| Trastornos vasculares                                  | <u>Poco frecuentes</u> : hipotensión <sup>1</sup><br><u>Muy raras</u> : hipertensión <sup>3</sup>   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | <u>Poco frecuentes</u> : disnea <sup>2</sup> , hiperactividad bronquial, dolor faringolaríngeo <sup>2</sup> , garganta seca <sup>1</sup> , tos <sup>2</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , congestión del tracto respiratorio superior <sup>2</sup> , congestión nasal <sup>1</sup> , rinorrea <sup>2</sup> , irritación de garganta <sup>2</sup> , sequedad nasal <sup>1</sup> , goteo postnasal <sup>1</sup> , estornudos <sup>2</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : asma <sup>2</sup>   |
| Trastornos gastrointestinales                          | <u>Frecuentes</u> : boca seca <sup>1</sup><br><u>Poco frecuentes</u> : dispepsia <sup>1</sup> , esofagitis <sup>2</sup> , molestia abdominal <sup>1</sup> , diarrea <sup>2</sup> , vómitos <sup>2</sup> , náuseas <sup>2</sup> , movimientos intestinales frecuentes <sup>2</sup> , flatulencia <sup>2</sup> , hipoestesia oral <sup>2</sup> , parestesia oral <sup>1</sup>   |
| Trastornos hepatobiliares                              | <u>Frecuencia no conocida</u> : anomalías en las pruebas de la función hepática <sup>2</sup>  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | <u>Poco frecuentes</u> : dermatitis de contacto <sup>1</sup> , urticaria <sup>2</sup> , erupción <sup>2</sup> , erupción maculopapular <sup>2</sup> , prurito generalizado <sup>2</sup> , alopecia <sup>2</sup> , tensión de la piel <sup>2</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4), edema de cara <sup>3</sup> , dermatitis <sup>2,3</sup> , eritema <sup>2,3</sup>  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <u>Poco frecuentes</u> : dolor de espalda <sup>2</sup> , espasmos musculares <sup>2</sup> , mialgia <sup>2</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : artralgia <sup>2</sup> , dolor de extremidades <sup>2</sup>   |

|   |  |
|---|--|
| Trastornos renales y urinarios  | <u>Poco frecuentes</u> : dolor renal <sup>2</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : polaquiuria <sup>2</sup>  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama   | <u>Poco frecuentes</u> : disfunción eréctil <sup>2</sup>   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración   | <u>Poco frecuentes</u> : dolor <sup>2</sup> , dolor torácico <sup>2</sup> , sensación anormal <sup>2</sup> , sensación de inquietud <sup>2</sup> , irritabilidad <sup>2</sup> , residuo de medicamento <sup>1</sup><br><u>Frecuencia no conocida</u> : dolor torácico <sup>2</sup> , edema periférico <sup>2,3</sup> |
| <sup>1</sup> reacción adversa observada con brinzolamida/brimonidina<br><sup>2</sup> reacción adversa adicional observada con monoterapia de brinzolamida<br><sup>3</sup> reacción adversa adicional observada con monoterapia de brimonidina |  |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La reacción adversa sistémica notificada con más frecuencia relacionada con el uso de brinzolamida/brimonidina fue disgeusia (3,4%). Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye principalmente a la brinzolamida, componente de este medicamento. La incidencia de este efecto se puede reducir con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente (ver sección 4.2).

Este medicamento contiene brinzolamida, una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica sistémicos en general se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras administración oftálmica, pueden aparecer las mismas reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con uno de los componentes de este medicamento, la brimonidina, incluyeron reacciones de tipo alergia ocular, fatiga y/o somnolencia, y boca seca. El uso de brimonidina se ha relacionado con mínimos descensos en la presión sanguínea. Algunos pacientes a los que se les administró brinzolamida/brimonidina experimentaron descensos de la presión sanguínea similares a los observados 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: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9 Sobredosis**

Si se produce una sobredosis con este medicamento, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Se debe mantener las vías respiratorias del paciente despejadas.

Debido a uno de los componentes de este medicamento, la brinzolamida, puede aparecer desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos sobre el sistema nervioso. Se deben monitorizar los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo.

En adultos, hay información muy limitada respecto a la ingestión accidental de uno de los componentes de este medicamento, la brimonidina. La única reacción adversa notificada hasta la fecha fue hipotensión. Se notificó que el episodio hipotensivo fue seguido por hipertensión de rebote.

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

### Población pediátrica

Se han notificado reacciones adversas graves en sujetos pediátricos después de la ingestión accidental con uno de los componentes de brinzolamida/brimonidina, la brimonidina. Los sujetos experimentaron síntomas típicos de depresión del SNC, coma temporal o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión respiratoria y apnea, y requirieron el ingreso en cuidados intensivos con intubación cuando procedía. Se notificó que todos los sujetos se recuperaron totalmente, generalmente dentro de las siguientes 6-24 horas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos, preparados para el glaucoma y mióticos. Código ATC: S01EC54

#### Mecanismo de acción

Este medicamento 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) por reducción de la formación de humor acuoso en los procesos ciliares del ojo. A pesar de que ambos, brinzolamida y brimonidina, disminuyen la PIO por reducción de la formación de humor acuoso, lo hacen por diferentes mecanismos de acción.

La brinzolamida actúa por inhibición de 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. El resultado es 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.

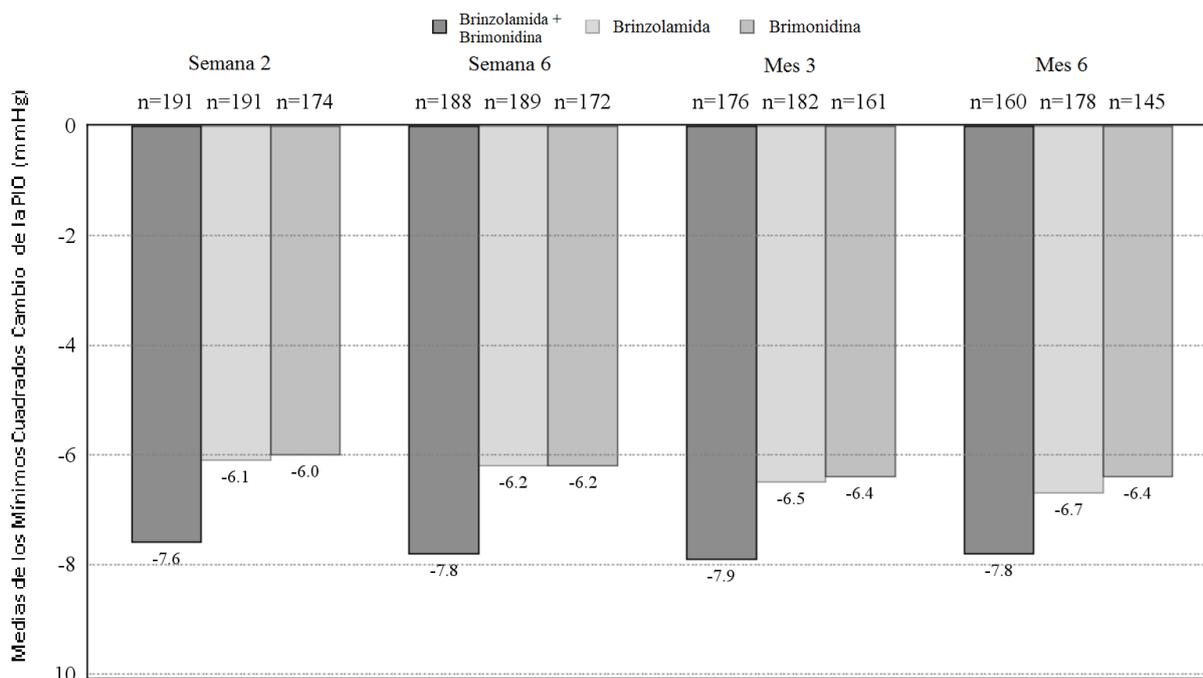
#### Efectos farmacodinámicos

##### Eficacia clínica y seguridad

###### *Monoterapia*

En un estudio clínico de contribución de los elementos, controlado, de 6 meses de duración, en el que participaron 560 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliación o síndrome de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular en los que, en opinión del investigador, estaba insuficientemente controlada con monoterapia o con varios medicamentos para reducir la PIO, y que presentaban 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, administrado dos veces al día, fue de 8 mmHg, aproximadamente. Se observaron con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml reducciones estadísticamente superiores en la PIO media diurna, comparado con brinzolamida 10 mg/ml o brimonidina 2 mg/ml, administradas dos veces al día, en todas las visitas a lo largo del estudio (Figura 1).

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



<sup>a</sup>Medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 a.m. y medidas de PIO correlacionadas por paciente. Todas las diferencias de tratamiento (brinzolamida/brimonidina frente los componentes por separado) fueron estadísticamente significativas con  $p=0,0001$  o inferior.

Las reducciones medias respecto a la PIO basal en cada tiempo y en cada visita fueron mayores con brinzolamida/brimonidina (de 6 a 9 mmHg) que en monoterapia con brinzolamida (de 5 a 7 mmHg) o brimonidina (de 4 a 7 mmHg). El porcentaje medio de reducciones de la PIO respecto al valor basal con brinzolamida/brimonidina osciló entre el 23 y 34%. Los porcentajes de pacientes con un valor de la PIO inferior a 18 mmHg fueron mayores en el grupo de brinzolamida/brimonidina que en el grupo de brinzolamida en 11 de los 12 controles durante el Mes 6 y fueron mayores en el grupo de brinzolamida + brimonidina que en el grupo de brimonidina en todos 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 de 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 en los que, en opinión del investigador, no estaba suficientemente controlada con monoterapia o con varios medicamentos para reducir la PIO, y que presentaban una PIO basal media diurna de 26 a 27 mmHg, la no inferioridad de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml frente a brinzolamida 10 mg/ml + brimonidina 2 mg/ml, administradas conjuntamente, respecto a la reducción de la PIO media diurna respecto a la basal se demostró en todas las visitas a lo largo del estudio (Tabla 1).

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

| Visita   | Brinzolamida/Brimonidina<br>10 mg/ml +<br>2 mg/ml<br>Media <sup>a</sup> | Brinzolamida + Brimonidina<br>Media <sup>a</sup> | Diferencia<br>Media <sup>a</sup> (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)  |
| <sup>a</sup> Medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 a.m. y medidas de PIO correlacionadas por paciente |              |              |                  |

Las reducciones medias respecto a la PIO basal en cada tiempo y en cada visita fueron similares (de 7 a 10 mmHg) con brinzolamida/brimonidina y con los componentes por separado, administrados concomitantemente. El porcentaje medio de reducciones de la PIO respecto al valor basal con brinzolamida/brimonidina osciló entre el 25 y 37%. Los porcentajes de pacientes con un valor de la PIO inferior a 18 mmHg fueron similares en los grupos de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml y brinzolamida + brimonidina a lo largo de las visitas del estudio en el mismo punto de control durante el Mes 6. En el punto de control + 2 h (el tiempo correspondiente al pico de eficacia de la mañana) de la visita de eficacia primaria en el Mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mmHg fue de 71,6% en ambos grupos del estudio.

### *Terapia adyuvante*

Los datos clínicos sobre el uso de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml como adyuvante de los análogos de la prostaglandina (APG) también mostraron una eficacia superior para reducir la PIO con brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml + APG comparado con los APG en monoterapia. En el estudio CQVJ499A2401, brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml + APG (p.ej, travoprost, latanoprost o bimatoprost) demostró una eficacia superior para reducir la PIO desde el inicio en comparación con el Vehículo + APG después de 6 semanas de tratamiento, con una diferencia entre tratamientos en el cambio medio ajustado mediante modelo en la PIO diurna desde el inicio de -3,44 mmHg (IC 95%, -4,2, -2,7; valor p <0,001).

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

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

No hay datos de eficacia y seguridad para la terapia adyuvante 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 productos que contienen Brinzolamida/Brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

Después de la administración oftálmica, la brimonidina se absorbe rápidamente en el ojo. En conejos, en la mayoría de los casos, las concentraciones máximas oculares se alcanzaron en menos de una hora. Las concentraciones plasmáticas máximas en humanos son  $<1$  ng/ml y se alcanzaron en  $<1$  hora. Los niveles plasmáticos descendieron con una semivida de aproximadamente 2-3 horas. No se produce acumulación durante la administración crónica.

En un estudio clínico por vía oftálmica comparando la farmacocinética sistémica de brinzolamida/brimonidina 10 mg/ml + 2 mg/ml, administrada dos o tres veces al día, con brinzolamida y brimonidina administradas por separado usando ambas posologías, el estado estacionario en sangre de brinzolamida y las farmacocinéticas de N-desetilbrinzolamida fueron similares entre la asociación y la brinzolamida administrada por separado.

Asimismo, el estado estacionario farmacocinético en plasma de brimonidina en asociación fue similar al observado con la administración por separado de brimonidina, con excepción del grupo tratado con brinzolamida/brimonidina dos veces al día, con una media de  $AUC_{0-12h}$  alrededor de un 25% inferior a la administración por separado con brimonidina dos veces al día.

### Distribución

Estudios en conejos mostraron que tras administración oftálmica, las concentraciones máximas oculares de brinzolamida aparecen en los tejidos anteriores como la córnea, conjuntiva, humor acuoso y cuerpo ciliar e iris. La retención en los tejidos oculares se alarga debido a la unión con la anhidrasa carbónica. La brinzolamida se une moderadamente (alrededor del 60%) a las proteínas plasmáticas humanas.

La brimonidina presenta afinidad por tejidos oculares pigmentados, especialmente cuerpo ciliar e iris, debido a su conocida propiedad para unirse a la melanina. Sin embargo, los datos de seguridad clínicos y preclínicos muestran que presenta buena tolerancia y seguridad durante la administración crónica.

### Biotransformación

La brinzolamida se metaboliza por isoenzimas hepáticas del citocromo P-450, en particular CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. N-desetil-brinzolamida es el metabolito principal seguido de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil, así como un análogo del ácido N-propiónico formado de la oxidación de la cadena lateral de N-propil de la O-desmetilbrinzolamida. La brinzolamida y el N-desetilbrinzolamida no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450 a concentraciones de como mínimo 100-veces superiores a los niveles sistémicos máximos.

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

### Eliminación

La brinzolamida se elimina principalmente por la orina de forma inalterada. En humanos, la brinzolamida y N-desetilbrinzolamida en orina representa cerca del 60 y 6% de la dosis, respectivamente. Los datos en ratas muestran 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 representan de un 60 a 75% de las dosis orales o intravenosas.

### Linealidad/No linealidad

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

En cambio, la brimonidina muestra una farmacocinética lineal respecto al rango de la dosis clínica terapéutica.

### Relación(es) farmacocinética/farmacodinámica(s)

Este medicamento está indicado para una acción local dentro del ojo. No es factible la valoración de la exposición ocular humana con dosis eficaces. No se ha establecido la relación farmacocinética/farmacodinámica en humanos para la disminución de la PIO.

#### Otras poblaciones especiales

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

Este incremento en las concentraciones estacionarias de eritrocitos del material relacionado con la sustancia, no inhibieron la actividad de la anhidrasa carbónica de los eritrocitos hasta niveles asociados con reacciones adversas sistémicas. Sin embargo, este medicamento no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

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

#### Población pediátrica

En pacientes pediátricos, no se ha estudiado la farmacocinética sistémica de brinzolamida y brimonidina, por separado o en asociación

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

#### Brinzolamida

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

En estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción y desarrollo, únicamente se observaron efectos a exposiciones suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indicó poca relevancia para el uso clínico. En estudios de toxicidad materna de conejos con dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (261 veces la dosis clínica diaria recomendada de 23 µg/Kg/día) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal. En ratas que recibieron dosis de 18 mg/kg/día (783 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no en las de 6 mg/kg/día, mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebras de fetos. Estos resultados 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 de 2 a 18 mg/Kg/día se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis administrada. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día .

#### Brimonidina

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio (solución 50%)

Propilenglicol (E1520)

Carbómero 974P  
Ácido bórico (E284)  
Cloruro de sodio  
Tiloxapol  
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (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 de LDPE y una tapa blanca de HDPE/LDPE con sello a prueba de manipulaciones, que contiene 5 ml de una suspensión homogénea blanca a blanquecina.

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**

Ninguna especial.

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

Laboratorio STADA, S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)  
España

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

89.398

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

Febrero 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 (AEMPS) <https://www.aemps.gob.es>