

Departamento de Registro Farmacéutico

AZARGA[®] (brinzolamida / timolol)
Suspensión Oftálmica

brinzolamida 10 mg/mL / timolol 5 mg/ mL

Información básica para la prescripción (CDS)

Versión 4.1

AVISO

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la pauta posológica, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 26 de mayo de 2022

N.º de referencia (SLC): 2022-PSB/GLC-1281-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Índice

Índice	2
Lista de tablas	2
1 Marca comercial	3
2 Descripción y composición	3
3 Indicações	3
4 Posología y administración.....	3
5 Contraindicaciones	4
6 Advertencias y precauciones	5
7 Reacciones adversas	6
8 Interacciones.....	8
9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.....	9
9.1 Embarazo	9
9.2 Lactancia.....	10
9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear	11
10 Sobredosis.....	11
11 Farmacología clínica	11
12 Estudios clínicos.....	14
13 Datos sobre toxicidad preclínica	14
14 Información farmacéutica.....	14

Lista de tablas

Tabla 7-1	Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos.....	7
Tabla 7-2	Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida).....	8

1 **Marca comercial**

AZARGA® (brinzolamida 10 mg/mL / timolol 5 mg/mL), Suspensión Oftálmica

2 **Descripción y composición**

Forma farmacéutica

Suspensión Oftálmica.

Sustancias activas

Un mL de Suspensión Oftálmica contiene 10 mg de brinzolamida y 6,8 mg de maleato de timolol que corresponden a 5 mg de timolol.

Excipientes

Excipiente con efecto conocido: 1 mL de Suspensión Oftálmica contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio.

Otros excipientes: carbomer 974P, cloruro de sodio, manitol, tiloxapol, edetato disódico dihidrato, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste de pH) y agua purificada c.s.

La información puede diferir en algunos países.

3 **Indicaciones**

Disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para los cuales la monoterapia no suministra la suficiente reducción de la PIO.

4 **Posología y administración**

Posología

Población destinataria general

Adultos

La dosis es una gota de Azarga en el saco conjuntival del ojo u ojos afectados dos veces al día.

Si se omite una dosis, se debe continuar el tratamiento administrando la dosis siguiente según lo previsto. La dosis no debe sobrepasar una gota en el ojo u ojos afectados dos veces al día.

Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente.

Cuando se vaya a sustituir un medicamento oftálmico antiglaucomatoso por Azarga, se dejará de administrar el otro medicamento y se empezará a administrar Azarga al día siguiente.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se han llevado a cabo estudios con Azarga en pacientes con disfunción hepática o renal.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda usar Azarga en menores de 18 años porque se carece de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No se han observado diferencias generales de la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos.

Modo de administración

- Para uso oftálmico.
- Se debe indicar al paciente que agite bien el frasco antes de usar el medicamento.
- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie. Tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo. Se debe indicar a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no lo estén utilizando.
- Se recomienda aplicar la oclusión nasolagrimal y cerrar suavemente los ojos durante 2 minutos tras la instilación. Con ello se puede conseguir que haya menos efectos secundarios sistémicos y una mayor actividad farmacológica local.
- Es indispensable indicar a los pacientes que deben quitarse los lentes de contacto blandos antes de instilarse Azarga y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación.
- Si, tras desenroscar la tapa, la arandela del precinto de seguridad queda suelta, es preciso retirarla antes de usar el producto.

5 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes o a las sulfamidas.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias que incluye el asma bronquial o antecedentes de este, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Bradicardia sinusal, síndrome del nodo sinusal enfermo (síndrome de disfunción sinusal), bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca sintomática o choque (*shock*) cardiogénico.
- Disfunción renal severa.
- Acidosis hiperclorémica.
- Rinitis alérgica severa e hiperreactividad bronquial; hipersensibilidad a otros bloqueadores beta.

6 Advertencias y precauciones

Generales

Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, la brinzolamida y el timolol muestran absorción sistémica. Esta puede minimizarse aplicando la oclusión nasolagrimal (véase el apartado 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Debido al componente betabloqueante (el timolol), pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares, etc. observadas con los betabloqueantes administrados por vía general.

Azarga se absorbe por vía sistémica, por lo que los pacientes que lo reciben pueden padecer las reacciones de hipersensibilidad notificadas con los derivados sulfamídicos, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). En el momento de recetar este medicamento, se debe advertir al paciente de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos de reacciones graves o una reacción de hipersensibilidad, se debe dejar de utilizar este producto de inmediato.

Se han notificado trastornos del equilibrio acidobásico con la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Azarga debe utilizarse con precaución en los pacientes con riesgo de disfunción renal, ya que podría instaurarse una acidosis metabólica. No se ha investigado el posible efecto de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en los pacientes con córneas en situación de riesgo (en especial, los que tienen valores bajos del recuento de células endoteliales). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar a la hidratación corneal, con el consiguiente riesgo de descompensación y edema corneales. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con córneas en situación de riesgo, como los aquejados de diabetes *mellitus* o de distrofias corneales.

Trastornos cardíacos

En los pacientes con enfermedades cardiovasculares (como una coronariopatía, angina de Prinzmetal o insuficiencia cardíaca) e hipotensión hay que evaluar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y considerar la conveniencia de utilizar otras sustancias activas. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares hay que vigilar la aparición de signos de empeoramiento de estas afecciones y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares

Se debe tratar con cautela a los pacientes con alteraciones o trastornos severos de la circulación periférica (es decir, con formas severas de enfermedad de Raynaud o de síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo en pacientes con asma, tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos.

Hipoglucemia y diabetes

Los betabloqueantes deben administrarse con cautela en los pacientes que presenten episodios de hipoglucemia espontánea o padezcan una diabetes lábil, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

Se ha notificado que los betabloqueantes potencian la debilidad muscular indicativa de determinados síntomas miasténicos (p. ej., diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros betabloqueantes

El efecto sobre la PIO o los efectos conocidos de bloqueo adrenérgico β sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un betabloqueante por vía general. Se debe vigilar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda utilizar dos betabloqueantes tópicos (véase el apartado 8 INTERACCIONES).

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas severas a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición reiterada a dichos alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento de coroides

Se han notificado casos de desprendimiento de coroides con la administración de tratamientos que reducen la producción de humor acuoso (como el timolol o la acetazolamida) tras intervenciones de cirugía filtrante.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden inhibir los efectos de los agonistas adrenérgicos β sistémicos, como la adrenalina (epinefrina). Si un paciente está en tratamiento con timolol, se debe informar de ello al anestesista.

Lentes de contacto

El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular y se sabe que colorea los lentes de contacto blandos. Los pacientes deben evitar que entre en contacto con este tipo de lentes; es indispensable indicarles que deben quitarse los lentes de contacto blandos antes de instilarse Azarga y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación.

7 Reacciones adversas

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (*system organ class*, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente

(de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento disminuido de leucocitos	Infrecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuentes
Trastornos oculares	Queratitis punteada, visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular	Frecuentes
	Queratitis, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, presencia de tinción de la córnea con colorante vital, ojo seco, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, secreción ocular	Infrecuentes
	Erosión corneal, exudado proteínico (<i>flare</i>) en la cámara anterior, hiperemia escleral, eritema del párpado, lagrimeo aumentado, costra en el borde palpebral, fotofobia	Raras
Trastornos cardíacos	Frecuencia cardíaca disminuida	Frecuentes
Trastornos vasculares	Tensión arterial disminuida	Infrecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Infrecuentes
	Dolor orofaríngeo, rinorrea	Raras
Trastornos renales y urinarios	Presencia de sangre en orina	Infrecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar general	Infrecuentes

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas enumeradas a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos publicados en la literatura científica desde la comercialización de Azarga. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Choque (<i>shock</i>) anafiláctico, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Alucinación, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, parestesias, cefalea
Trastornos oculares	Alteración visual, edema palpebral, conjuntivitis, alergia ocular
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Tensión arterial elevada
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma, disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, boca seca, molestia abdominal, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema, prurito, alopecia, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, fatiga (cansancio)

8 Interacciones

A continuación, se enumeran las interacciones que cabe prever con Azarga, dadas las posibles interacciones farmacológicas con cada uno de los componentes:

- Azarga contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y, aunque se administra por vía tópica, se absorbe por vía sistémica. Se han notificado trastornos del equilibrio acidobásico con la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. En los pacientes en tratamiento con Azarga debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones (p. ej., con antiinflamatorios no esteroideos –AINE– y salicilatos).
- En los pacientes en tratamiento con un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y colirio de brinzolamida podría producirse una sinergia aditiva sobre los efectos sistémicos ya conocidos que provoca la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda coadministrar colirios que contengan brinzolamida e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.
- Se ha notificado una potenciación del bloqueo adrenérgico β sistémico (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento simultáneo con timolol y un inhibidor de la CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina o paroxetina).
- La coadministración de una solución de betabloqueante por vía tópica ocular y de un antagonista del calcio, un betabloqueante, un antiarrítmico (incluida la amiodarona), un glucósido digitalico o un parasimpaticomimético por vía oral podría dar lugar a efectos aditivos causantes de hipotensión o bradicardia profunda.

- Los betabloqueantes pueden reducir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas. Se debe proceder con especial cautela si el paciente tiene antecedentes de atopia o anafilaxia (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- En alguna ocasión se ha descrito midriasis por la coadministración de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se han llevado a cabo estudios comparativos adecuados del uso oftálmico de Azarga o de sus componentes por separado en la embarazada.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos causantes de malformaciones, pero sí un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino con la administración de betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo adrenérgico β (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en neonatos cuyas madres habían estado recibiendo betabloqueantes sistémicos hasta el momento del parto.

En estudios de toxicidad reproductiva, la brinzolamida administrada por vía oral a ratas durante la organogénesis indujo manifestaciones de fetotoxicidad con dosis 91 veces superiores a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) basada en la superficie corporal (SC). En conejos no se observó fetotoxicidad tras la administración oral durante la organogénesis con dosis 61 veces la DOMRH basada en la SC. En estudios sobre reproducción llevados a cabo en ratones, ratas y conejos a los que se administró timolol por vía oral durante la organogénesis no se observaron malformaciones con dosis hasta 254 veces superiores a la DOMRH basada en la SC (véase «Datos en animales»).

No debe usarse Azarga durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si, pese a ello, se administra Azarga durante el embarazo y hasta el momento del parto, hay que vigilar estrechamente al neonato durante los primeros días de vida.

Datos

Datos en animales

No se llevaron a cabo estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción con Azarga (brinzolamida y timolol en combinación).

Brinzolamida

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo embriofetal en ratas gestantes que recibieron 0, 2, 6 o 18 mg/kg/d de brinzolamida por sonda gástrica entre los días 6 y 17 de la gestación para coincidir con el período de la organogénesis. Se observó disminución de la ganancia del peso

materno con 6 y 18 mg/kg/d. Con dosis de 18 mg/kg/d (91 veces la DOMRH basada en la SC) se observaron disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto. La dosis máxima sin efecto observado (NOEL) era de 2 mg/kg/d (10 veces la DOMRH basada en la SC).

Se llevaron a cabo estudios del desarrollo embriofetal en conejas gestantes que recibieron 0, 1, 3 o 6 mg/kg/d de brinzolamida por sonda gástrica entre los días 6 y 18 de la gestación para coincidir con el período de la organogénesis. Se observó disminución del peso materno durante la gestación con dosis de 3 mg/kg/d (30 veces la DOMRH basada en la SC) y superiores. Con dosis de 6 mg/kg/d se observaron mortalidad, emaciación, abortos y ausencia de heces en las madres. Por lo que respecta a la toxicidad materna, la NOEL era de 1 mg/kg/d (10 veces la DOMRH basada en la SC). No se observaron efectos fetales relacionados con el tratamiento con dosis de hasta 6 mg/kg/d, que fue la máxima estudiada (61 veces la DOMRH basada en la SC).

En un estudio perinatal y posnatal en ratas se administró brinzolamida por vía oral en dosis de 1, 5 y 15 mg/kg/d desde el día 16 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia. Se observaron disminuciones del consumo de alimento y del aumento ponderal medio en las madres durante la gestación y la lactancia con dosis de 15 mg/kg/d. El peso de las crías era menor con dosis de 15 mg/kg/d (76 veces la DOMRH basada en la SC). Por lo que respecta a la toxicidad materna y para el desarrollo, la NOEL era de 5 mg/kg/d (25 veces la DOMRH basada en la SC).

Tras la administración oral de [¹⁴C]brinzolamida a ratas gestantes, se observó que la radioactividad atravesaba la barrera placentaria y aparecía en los tejidos fetales en concentraciones entre 3 y 10 veces inferiores a las medidas en las madres.

Timolol

Los estudios de teratogenia del timolol llevados a cabo en ratones, ratas y conejos con dosis de hasta 50 mg/kg/d (≥ 254 veces la DOMRH basada en la SC) no revelaron indicios de malformaciones fetales. Aunque en ratas se observó retraso de la osificación fetal con esta dosis, no hubo efectos adversos sobre el desarrollo posnatal de la progenie. En ratones, dosis de 1000 mg/kg/d (5085 veces la DOMRH basada en la SC) eran tóxicas para las madres y causaron un aumento de las reabsorciones fetales. También en conejos se observó un aumento de las reabsorciones fetales con dosis de 100 mg/kg/d (2034 veces superiores a la DOMRH basada en la SC) sin manifestaciones de toxicidad materna.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Azarga en mujeres que están amamantando.

No hay datos de los efectos de la brinzolamida y el timolol sobre los bebés alimentados con leche materna ni sobre la producción de esta.

Se desconoce si la brinzolamida se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular. Tras la administración oral de [¹⁴C]brinzolamida a ratas que estaban amamantando, se detectó radioactividad en la leche en concentraciones inferiores a las medidas en sangre y plasma.

El timolol se excreta en la leche materna humana tras la administración por vía tópica ocular. Los betabloqueantes orales pueden causar graves reacciones adversas en el bebé amamantado. Sin embargo, en el caso de la administración tópica ocular en dosis terapéuticas, no es probable que las cantidades de timolol presentes en la leche materna produzcan síntomas clínicos de bloqueo adrenérgico β en el bebé.

Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con Azarga y los posibles efectos adversos de dicho tratamiento sobre el bebé amamantado.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Esterilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Azarga sobre la fertilidad humana. En un estudio de fertilidad en ratas, no se observaron efectos adversos de la brinzolamida sobre la fertilidad o la capacidad reproductora de machos o hembras con dosis de hasta 18 mg/kg/d (91 veces la DOMRH basada en la SC). Los estudios de fertilidad llevados a cabo en ratas que recibieron timolol no mostraron efectos con dosis orales de hasta 150 mg/kg/d (1525 veces la DOMRH basada en la SC).

No se prevé que el uso de Azarga tenga efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

10 Sobredosis

- En caso de ingestión accidental, los síntomas de sobredosis por bloqueo adrenérgico β pueden consistir en bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo. Debido a la brinzolamida pueden aparecer un desequilibrio electrolítico, un estado acidótico o efectos sobre el sistema nervioso. Es indispensable vigilar las concentraciones séricas de electrolitos (en particular el potasio) y el pH sanguíneo.
- Ante una presunción de sobredosis se deben instaurar medidas generales de apoyo y tratamiento sintomático.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, código ATC: S01ED51.

Modo de acción

Azarga contiene dos sustancias activas: la brinzolamida y el maleato de timolol. Ambas reducen la PIO elevada fundamentalmente porque disminuyen la secreción de humor acuoso, pero cada una lo hace por un mecanismo distinto. El efecto combinado de estas dos sustancias activas determina un descenso tensional superior al que se logra con cada una de ellas en monoterapia.

La brinzolamida es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica 2 (CA2), que es la isoenzima predominante en el ojo.

La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo reduce la secreción de humor acuoso, presumiblemente porque ralentiza la formación de iones bicarbonato, con la consiguiente disminución del transporte de sodio y líquidos.

El timolol es un bloqueante adrenérgico β no selectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca, depresora miocárdica directa o estabilizadora de membranas. Estudios tonográficos y fluorofotométricos llevados a cabo en el ser humano indican que su efecto predominante guarda relación con una disminución de la formación de humor acuoso y un ligero aumento de la facilidad de salida de este.

Farmacodinámica (FD)

La brinzolamida y el maleato de timolol, sustancias activas de Azarga, son fármacos autorizados para reducir la PIO elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y tienen mecanismos de acción distintos. Azarga logra reducciones de la PIO media mayores que las observadas con Azopt (brinzolamida, suspensión oftálmica al 1%) o con maleato de timolol, solución oftálmica al 0,5%, en monoterapia.

Farmacocinética (FC)

Absorción

Tras la administración de Azarga por vía tópica ocular, la brinzolamida y el timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida (1 mg) por vía oral dos veces al día durante 2 semanas para alcanzar más rápidamente el estado de equilibrio antes de iniciar la administración de Azarga. Tras administrar Azarga dos veces al día en ambos ojos durante 13 semanas, las concentraciones eritrocitarias de brinzolamida eran, en promedio, de $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ y $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ en las semanas 4, 10 y 15, respectivamente, lo que indica que las concentraciones eritrocitarias de brinzolamida en el estado de equilibrio se mantenían (se logró la saturación de la CA2 eritrocitaria al llegar a $20 \mu\text{M}$ aproximadamente). La $C_{\text{máx}}$ plasmática media de timolol en el estado de equilibrio era de $0,824 \text{ ng/mL}$ y el $T_{\text{máx}}$ era de 0,79 horas tras la administración de Azarga.

Distribución

La brinzolamida se une en grado moderado a proteínas plasmáticas (en un 60% aproximadamente). Queda retenida en los eritrocitos porque se une con gran afinidad a la CA2 y en menor medida a la anhidrasa carbónica 1 (CA1). Su metabolito activo *N*-desetilo también se acumula en los eritrocitos, donde se une fundamentalmente a la CA1. La afinidad de la brinzolamida y su metabolito por la anhidrasa carbónica eritrocitaria y tisular determina que las concentraciones plasmáticas sean bajas.

El timolol es cuantificable en el humor acuoso humano tras la administración de una solución oftálmica de timolol y en el plasma hasta 12 horas después de la administración de Azarga.

Biotransformación y metabolismo

La brinzolamida se metaboliza por vías que comprenden reacciones de *N*-desalquilación, *O*-desalquilación y oxidación de la cadena lateral *N*-propílica. En el ser humano, su principal metabolito es la *N*-desetil-brinzolamida, que también se une a la CA1 en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos. Estudios *in vitro* con isoenzimas del sistema del citocromo P450 muestran que en el metabolismo de la brinzolamida participan fundamentalmente la CYP3A4 y al menos cuatro isoenzimas más: CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9.

En el ser humano, el timolol se metaboliza por hidrólisis del anillo morfolínico para formar dos metabolitos principales: un derivado de la *N*-acetil-etanolamina, que pierde luego la cadena acética lateral y forma un derivado de la etanolamina. La hidroxilación de un grupo metilo terminal del resto *t*-butilo para formar un alcohol es una vía metabólica de escasa importancia en el ser humano. El timolol es metabolizado principalmente en el hígado, por la isoenzima CYP2D6. El timolol no se metaboliza en el interior del ojo.

Eliminación

La [¹⁴C]brinzolamida se elimina fundamentalmente en la orina y las heces en proporciones similares, del 32% y el 29%, respectivamente. Alrededor del 20% de la dosis se recupera en la orina como metabolitos. La brinzolamida y la *N*-desetil-brinzolamida son los componentes predominantes en la orina, junto con proporciones mínimas (<1%) de los metabolitos *N*-desmetoxipropilo y *O*-desmetilo.

El timolol y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta en la orina inalterado y el resto se excreta en la orina como metabolitos. La $t_{1/2}$ plasmática del timolol es de 4,8 horas tras la administración de Azarga.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha evaluado Azarga en la población pediátrica.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No se han observado diferencias generales de la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos.

Sexo biológico

Tras la administración de Azarga por vía tópica ocular, la exposición sistémica a la brinzolamida, la *N*-desetil-brinzolamida o el timolol no mostró diferencias clínicamente significativas cuando se analizó en función del sexo.

Raza o etnia

No se prevé que haya diferencias de la eficacia o la seguridad de Azarga debidas al origen étnico.

Disfunción renal

No se ha estudiado Azarga en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado Azarga en pacientes con disfunción hepática.

12 Estudios clínicos

En un ensayo clínico comparativo de doce meses de duración llevado a cabo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que, a juicio del investigador, podían beneficiarse de una terapia combinada y tenían una PIO media inicial de entre 25 y 27 mmHg, la administración de Azarga dos veces al día logró reducir la PIO media entre 8 y 9 mmHg. Azarga demostró no ser inferior al tratamiento con dorzolamida 20 mg/mL más timolol 5 mg/mL en cuanto a la reducción de la PIO media en todos los momentos de evaluación de todas las visitas.

En un estudio clínico comparativo de 6 meses de duración llevado a cabo en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO media de entre 25 y 27 mmHg, la administración de Azarga dos veces al día redujo la PIO media entre 8 y 9 mmHg, y la reducción era hasta 3 mmHg mayor que con brinzolamida 10 mg/mL dos veces al día y hasta 2 mmHg mayor que con timolol 5 mg/mL dos veces al día. La reducción de la PIO media fue superior a la observada tanto con la brinzolamida como con el timolol en todos los momentos de evaluación de todas las visitas del estudio, y la diferencia era estadísticamente significativa.

En tres ensayos clínicos comparativos, la molestia ocular tras la instilación de Azarga fue significativamente inferior a la observada tras la instilación de dorzolamida 20 mg/mL más timolol 5 mg/mL.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos relativos a la brinzolamida y al timolol no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, de genotoxicidad, de poder cancerígeno y de irritación ocular por administración tópica. La información sobre la toxicidad para la función reproductora y el desarrollo figura en el apartado 9 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No corresponde.

Precauciones especiales de conservación

Azarga debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

2022-PSB/GLC-1281-s