

Departamento de Registro Farmacéutico

**SIMBRINZA® (brinzolamida / tartrato de brimonidina)
Suspensión Oftálmica**

Brinzolamida 10 mg/ml / tartrato de brimonidina 2 mg/ml

Información básica para la prescripción

Versión 2.1

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-1280-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

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

Índice

Lista de tablas	2
1 Marca comercial	3
2 Descripción y composición	3
3 Indicaciones	3
4 Posología y administración.....	3
5 Contraindicaciones	4
6 Advertencias y precauciones	4
7 Reacciones adversas	6
8 Interacciones.....	8
9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.....	8
9.1 Embarazo	8
9.2 Lactancia.....	10
9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear	11
10 Sobredosis.....	11
11 Farmacología clínica	12
12 Estudios clínicos.....	14
13 Datos sobre toxicidad preclínica	17
14 Información farmacéutica.....	17

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).....	7

1 **Marca comercial**

SIMBRINZA[®] (brinzolamida 10 mg/ml / tartrato de brimonidina 2 mg/ml) Suspensión Oftálmica

2 **Descripción y composición**

Forma farmacéutica

Suspensión Oftálmica.

Sustancias activas

Un ml de la Suspensión Oftálmica contiene 10 mg de brinzolamida y 2 mg de tartrato de brimonidina que corresponden a 1,3 mg de brimonidina.

Excipientes

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de suspensión oftálmica contiene 0,03 mg de cloruro de benzalconio.

Otros excipientes: carbopol 974P, cloruro de sodio, manitol, propilenglicol, tiloxapol, ácido bórico, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar pH), y agua purificada.

La información puede diferir en algunos países.

3 **Indicaciones**

Simbrinza suspensión oftálmica está indicado para la disminución de la presión intraocular elevada en pacientes adultos con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

4 **Posología y administración**

Posología

Población destinataria general

Adultos

En los adultos, la dosis recomendada es de 1 gota en el ojo u ojos afectados hasta 2 veces al día.

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

Cuando se vaya a sustituir un medicamento antiglaucomatoso oftálmico por Simbrinza, se suspenderá dicho medicamento y se empezará a administrar Simbrinza al día siguiente.

Simbrinza puede utilizarse junto con otros medicamentos por vía tópica oftálmica para reducir la presión intraocular. Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica oftálmica, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- Simbrinza está contraindicado en los niños menores de 2 años.
- No se recomienda Simbrinza en los niños y adolescentes de entre 2 y 17 años.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

- No es preciso adoptar precauciones especiales para recetar Simbrinza a los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

- Para uso oftálmico.
- Se debe indicar al paciente que agite bien el frasco antes de usar el medicamento.
- Si, tras desenroscar la tapa, la arandela del precinto de seguridad queda suelta, es preciso retirarla antes de usar el producto. [Aplicable únicamente a los colirios que llevan un precinto de seguridad de anillo.]
- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie. Tampoco deberá 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 Simbrinza y no volver a ponérselos hasta 15 minutos después de la instilación.

5 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, a alguno de los excipientes o a las sulfamidas.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
- Disfunción renal severa.
- Acidosis hiperclorémica.
- Neonatos y niños menores de 2 años (véase el apartado 6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

6 Advertencias y precauciones

- Al igual que otros fármacos oftálmicos de aplicación tópica, la brinzolamida y el tartrato de brimonidina muestran absorción sistémica. Esta puede minimizarse mediante la oclusión nasolagrimal (véase el apartado 4 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- Simbrinza contiene tartrato de brimonidina, que puede causar reacciones alérgicas oculares. Si se observan dichas reacciones, se debe dejar de administrar el tratamiento.

- Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con el tartrato de brimonidina, en algunos casos asociadas con un aumento de la PIO.
- Simbrinza contiene brinzolamida, que es una sulfamida. Simbrinza 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.
- No se ha investigado el posible efecto de la brinzolamida sobre el funcionamiento del endotelio corneal en los pacientes con córneas en situación de riesgo (en especial, en los que tienen cifras bajas de células endoteliales). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar 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 una distrofia corneal.
- Se han notificado trastornos del equilibrio acidobásico con la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Simbrinza debe utilizarse con precaución en los pacientes con riesgo de disfunción renal, ya que podría instaurarse una acidosis metabólica.
- No se ha estudiado el uso de Simbrinza en pacientes con disfunción hepática; se debe proceder con cautela al tratar a estos pacientes.
- Aunque, en los estudios clínicos, Simbrinza ha demostrado tener un efecto mínimo sobre la tensión arterial, dado que contiene tartrato de brimonidina, se debe proceder con cautela al tratar a pacientes con trastornos cardiovasculares severos.
- Dado que Simbrinza contiene tartrato de brimonidina, debe utilizarse con precaución en los pacientes con depresión, insuficiencia cerebrovascular o coronaria, enfermedad de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis ocluyente.

Población pediátrica

Simbrinza no se recomienda en los niños y adolescentes de entre 2 y 17 años porque el tartrato de brimonidina podría causar depresión del SNC (véase el apartado 10 SOBREDOSIS). Simbrinza está contraindicado en los niños menores de 2 años (véase el apartado 5 CONTRAINDICACIONES).

Lentes de contacto

El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular y se sabe que colorea los lentes de contacto blandos. Es indispensable indicar a los pacientes que deben quitarse los lentes de contacto antes de instilarse Simbrinza y no volver a ponérselos hasta al menos 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 del sistema nervioso	somnolencia, disgeusia	Frecuentes
	mareo, cefalea	Infrecuentes
Trastornos oculares	conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, alergia ocular, visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, ojo seco, prurito ocular, hiperemia ocular, blefaritis, molestia ocular	Frecuentes
	erosión corneal, queratitis, queratitis punteada, blefaritis alérgica, folículos conjuntivales, fotofobia, secreción ocular, lagrimeo aumentado, astenopía, eritema palpebral	Infrecuentes
	agudeza visual disminuida, lagrimeo disminuido	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	Infrecuentes
Trastornos vasculares	hipotensión, tensión arterial disminuida	Infrecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	sequedad nasal	Infrecuentes
	síndrome de tos de las vías respiratorias altas, congestión nasal, garganta seca	Raras
Trastornos gastrointestinales	boca seca	Frecuentes
	náuseas, dispepsia, molestia abdominal	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	dermatitis alérgica	Infrecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia, fatiga (cansancio), presencia de residuo de medicamento	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 Simbrinza. 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 de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)

8 Interacciones

- A continuación se enumeran las interacciones que cabe prever con Simbrinza, dadas las posibles interacciones farmacológicas con cada uno de los componentes: Simbrinza está contraindicado en los pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (véase el apartado 5 CONTRAINDICACIONES).
- La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y, aunque se administre por vía tópica, presenta absorción 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 Simbrinza debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones (p. ej., con antiinflamatorios no esteroideos –AINE– y salicilatos).
- En los pacientes que estén recibiendo un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y brinzolamida por vía tópica puede producirse una sinergia aditiva sobre los efectos sistémicos que provoca la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se recomienda coadministrar Simbrinza e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral.
- Los fármacos del grupo de los agonistas adrenérgicos α pueden reducir la tensión arterial y la tensión arterial diferencial (presión del pulso). Se recomienda precaución al utilizar concurrentemente medicamentos tales como antihipertensivos o glucósidos cardiotónicos que tengan efectos cardiovasculares similares (fármacos que causen hipotensión arterial).
- Se recomienda precaución en los pacientes que estén recibiendo antidepresivos tricíclicos, ya que estos pueden atenuar la respuesta al tratamiento hipotensor ocular. No se dispone de datos sobre las concentraciones de catecolaminas circulantes tras la administración de Simbrinza. Aun así, se recomienda precaución en los pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan afectar el metabolismo y la captación de las aminas circulantes (p. ej., clorpromazina, metilfenidato o reserpina).
- Se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca una sinergia aditiva o de potenciación con los depresores del SNC (como las bebidas alcohólicas, los barbitúricos, los opiáceos, los sedantes o los anestésicos).
- Se recomienda precaución al iniciar la coadministración (o cambiar la dosis) de un medicamento por vía sistémica (sea cual sea la forma farmacéutica) que pueda interactuar con los agonistas adrenérgicos α o interferir en su actividad, como los agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico (p. ej., la isoprenalina o la prazosina).

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 Simbrinza en la embarazada.

La brinzolamida y la brimonidina no eran teratógenas en ratas ni en conejos tras la administración sistémica.

En estudios de toxicidad para la función reproductora, la brinzolamida administrada por vía oral a ratas durante la organogénesis indujo manifestaciones de fetotoxicidad con dosis 375 veces superiores a la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH) basada en el peso corporal (PC). En conejos, no se observaron manifestaciones de fetotoxicidad tras la administración oral de brinzolamida durante la organogénesis en dosis 125 veces superiores a la DOMRH basada en el PC (véase «Datos en animales»).

Cuando se administró brimonidina por vía oral a ratas y conejos durante la organogénesis, no se observaron indicios de teratogenia ni de embriotoxicidad con dosis 107 veces y 27 veces superiores, respectivamente, a la DOMRH basada en las concentraciones plasmáticas (véase «Datos en animales»).

Solo debe utilizarse Simbrinza durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre es superior al riesgo potencial para el feto.

Datos

Datos en animales

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 de peso materno con 6 y 18 mg/kg/d. Se observaron disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto con la dosis de 18 mg/kg/d (375 veces la DOMRH basada en el PC y 60 veces la DOMRH basada en la superficie corporal [SC]). La dosis máxima sin efecto observado (NOEL) era de 2 mg/kg/d (42 veces la DOMRH basada en el PC y 7 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 organogénesis. Se observó pérdida de peso materna durante la gestación con dosis de ≥ 3 mg/kg/d (63 veces la DOMRH basada en el PC y 20 veces la DOMRH basada en la SC). 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 (21 veces la DOMRH basada en el PC y 7 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 (125 veces la DOMRH basada en el PC y 41 veces la DOMRH basada en la SC).

En un estudio del desarrollo peri 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 (313 veces la DOMRH basada en el PC y 51 veces la DOMRH basada en la SC). No se apreciaron indicios de alteración de la conducta, la fertilidad o las

capacidades reproductoras en la generación F1. Según lo observado, el crecimiento y desarrollo de la F2 fue normal durante toda la lactancia. Por lo que respecta a la toxicidad materna y para el desarrollo, la NOEL era de 5 mg/kg/d (104 veces la DOMRH basada en el PC y 17 veces la DOMRH basada en la SC).

Tras la administración oral de 1 mg/kg 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.

Brimonidina

En estudios del desarrollo embriofetal, se administró a ratas gestantes brimonidina por vía oral en dosis de 0,066, 0,66 o 1,650 mg de brimonidina base/kg/d durante los días 6 a 15 de la gestación para abarcar el período de la organogénesis. No se apreciaron indicios de teratogenia o embrioletalidad. Se observó una reducción del peso de las madres con 0,66 y 1,65 mg de brimonidina base/kg/d y de las crías (F1) con 1,65 mg de brimonidina base/kg/d. No se apreciaron indicios de daños fetales con dosis orales de 0,66 mg de brimonidina base/kg/d, correspondientes a 107 veces las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) en el ser humano tratado con una gota de Simbrinza en ambos ojos tres veces al día.

En estudios del desarrollo embriofetal, se administró a conejas gestantes brimonidina por vía oral en dosis de 0,165, 0,660 y 3,330 mg de brimonidina base/kg/d durante los días 6 a 18 de la gestación para abarcar el período de la organogénesis. No se apreciaron indicios de embriotoxicidad, fetotoxicidad ni teratogenia relacionadas con el tratamiento con dosis de hasta 3,3 mg de brimonidina base/kg/d, correspondientes a 27 veces la $C_{m\acute{a}x}$ en el ser humano tratado con una gota de Simbrinza en ambos ojos tres veces al día.

En un estudio del desarrollo peri y posnatal, se administró brimonidina por vía oral a ratas gestantes desde el día 16 de la gestación hasta el día 20 de la lactancia. Las capacidades reproductoras (supervivencia, desarrollo y conducta) de las generaciones F1 y F2 no se vieron afectadas. Se estimó que la dosis de brimonidina (0,66 mg/kg/d) lograba unos valores del área bajo la curva (AUC) que corresponden a 60 veces el AUC estimada en el ser humano tratado con una gota de brimonidina en ambos ojos tres veces al día.

Tras la administración a ratas gestantes de una sola dosis oral de 0,25 mg/kg de [¹⁴C]brimonidina, se observó que la radioactividad atravesaba la placenta y penetraba en grado limitado en la circulación fetal, de tal modo que en sangre fetal se midieron concentraciones de [¹⁴C] brimonidina equivalentes al 10-27% de las medidas en sangre materna.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos de los efectos de la brinzolamida o el tartrato de brimonidina sobre la producción de leche en las mujeres lactantes o sobre el niño amamantado.

Se desconoce si la brinzolamida o la brimonidina se excretan en la leche materna humana tras la administración de Simbrinza por vía tópica ocular. Se han detectado brinzolamida y brimonidina en la leche de ratas que estaban amamantando tras la administración oral de brinzolamida y de brimonidina, respectivamente, en dos estudios distintos (véase «Datos»).

No se puede descartar el riesgo para los bebés amamantados. Se debe decidir si la madre deja de amamantar o si el tratamiento se suspende o no se inicia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Datos

Datos en animales

Brinzolamida

Tras la administración oral de 1 mg/kg de [¹⁴C]brinzolamida (21 veces la DOMRH) a ratas que estaban amamantando, se detectó radioactividad en la leche en concentraciones inferiores a las medidas en la sangre y el plasma de las ratas.

Brimonidina

Tras la administración oral de 0,25 mg/kg de [¹⁴C]brimonidina (26 veces la DOMRH) a ratas que estaban amamantando, se detectó radioactividad en la leche en concentraciones similares o superiores a las medidas en el plasma de las madres.

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 Simbrinza sobre la fertilidad humana. En ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad con la administración de brinzolamida (hasta 375 veces la DOMRH según el PC) y de brimonidina (hasta 60 veces el AUC humana) (véase el apartado 13 DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). No se prevé que el uso de Simbrinza por vía tópica ocular tenga efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

10 Sobredosis

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

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

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

Población pediátrica

Se notificaron efectos adversos graves después de que niños ingirieran accidentalmente tartrato de brimonidina, que es uno de los componentes de Simbrinza. Presentaron manifestaciones de depresión del SNC que consistieron generalmente en coma transitorio o bajo nivel de conciencia, letargo, somnolencia, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depresión

respiratoria y apnea, y hubo que ingresarlos en una unidad de cuidados intensivos e intubarlos cuando estuvo indicado.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, código ATC

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos, código ATC: S01EC54.

Modo de acción

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

La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica (IAC) que actúa por vía tópica oftálmica. La anhidrasa carbónica (o carbonato-deshidratasa) es una enzima presente en muchos tejidos del organismo, entre ellos, los oculares. Los IAC inhiben la anhidrasa carbónica, fundamentalmente la isoenzima II, en el epitelio ciliar y reducen la formación de iones bicarbonato, que es un elemento clave del transporte activo de iones en la producción de humor acuoso. Al disminuir la concentración de iones bicarbonato debido a la acción de los IAC, se reduce el transporte de sodio y líquido a través del epitelio ciliar y la producción de humor acuoso descende. La brinzolamida ejerce su máximo efecto hipotensor ocular entre 2 y 3 horas después de administrarla.

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

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

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

Farmacocinética (FC)

Absorción

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

anhidrasa carbónica eritrocítica, lo que da lugar a una importante acumulación de brinzolamida en la sangre.

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

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

Distribución

En estudios llevados a cabo en conejos se observó que, tras la administración por vía tópica oftálmica dos veces al día, la brinzolamida se acumula en grado significativo en el complejo iris-cuerpo ciliar (CICC), en la coroides y especialmente en la retina, mientras que la brimonidina se acumula en grado significativo en la coroides, en la retina y especialmente en el CICC. En conejos pigmentados que recibieron brinzolamida radiomarcada por vía tópica, las mayores concentraciones de radioactividad ocular se localizaban en el CICC, y las concentraciones máximas en la coroides y el humor acuoso eran unas 6 veces inferiores a las registradas en dicho complejo. En la retina, la exposición máxima era unas 11 veces menor que en el CICC.

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

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

Biotransformación y metabolismo

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

En el ser humano, la brimonidina es metabolizada en su mayor parte en el hígado, probablemente por el citocromo P450 y la aldehído-oxidasa. Las principales vías metabólicas

de la brimonidina son la $\alpha(N)$ -oxidación a 2-oxobrimonidina, 3-oxobrimonidina y 2,3-dioxobrimonidina y la ruptura oxidativa del anillo imidazolínico, con formación de 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina.

Eliminación

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

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

Linealidad o alinealidad

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

Relaciones entre la farmacocinética y la farmacodinámica

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

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

12 Estudios clínicos

Datos de los estudios de la administración dos veces al día

Monoterapia

En un ensayo clínico comparativo de 6 meses de duración para estudiar la contribución de los componentes de la combinación a dosis fijas, en el cual se inscribió a 560 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluidos los que presentaban un componente pseudoexfoliativo o de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular que, a juicio del investigador, no tenían la

PIO adecuadamente controlada con la monoterapia o ya estaban recibiendo varios hipotensores oculares y presentaban una PIO diurna media de 26 mm Hg al inicio, la administración de Simbrinza dos veces al día redujo la PIO diurna media en 8 mm Hg aproximadamente. Las reducciones de la PIO diurna media observadas con Simbrinza eran estadísticamente superiores a las observadas con la brinzolamida 10 mg/ml o la brimonidina 2 mg/ml, administradas dos veces al día, en todas las visitas del estudio. Las reducciones medias de la PIO con respecto a la inicial en cada punto temporal de cada visita eran mayores con Simbrinza (entre 6 y 9 mm Hg) que con la monoterapia con brinzolamida (entre 5 y 7 mm Hg) o con brimonidina (entre 4 y 7 mm Hg). Con Simbrinza, las reducciones porcentuales medias de la PIO con respecto a la inicial estaban comprendidas entre el 23 y el 34%. Los porcentajes de pacientes con una PIO inferior a 18 mm Hg eran más altos en el grupo de Simbrinza que en el de la brinzolamida en 11 de las 12 evaluaciones hasta el mes 6 y eran más altos en el grupo de Simbrinza que en el de la brimonidina en las 12 evaluaciones hasta el mes 6. En el punto temporal de + 2 horas (correspondiente al momento de máxima eficacia matutina) de la visita de evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia correspondiente al mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mm Hg era del 68,8% en el grupo de Simbrinza, del 42,3% en el de la brinzolamida y del 44,0% en el de la brimonidina.

En un ensayo clínico comparativo de no inferioridad de 6 meses de duración, en el cual se inscribió a 890 pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluidos los que presentaban un componente pseudoexfoliativo o de dispersión pigmentaria) y/o hipertensión ocular que, a juicio del investigador, no tenían la PIO adecuadamente controlada con la monoterapia o ya estaban recibiendo varios hipotensores oculares y presentaban una PIO diurna media de entre 26 y 27 mm Hg al inicio, se constató en todas las visitas del estudio que Simbrinza no era inferior a la brinzolamida 10 mg/ml y la brimonidina 2 mg/ml coadministradas en la reducción de la PIO diurna media con respecto a la inicial. Las reducciones medias de la PIO con respecto a la inicial en cada punto temporal de cada visita eran similares con Simbrinza y con sus componentes individuales coadministrados (entre 7 y 10 mm Hg). Con Simbrinza, las reducciones porcentuales medias de la PIO con respecto a la inicial estaban comprendidas entre el 25 y el 37%. Los porcentajes de pacientes que, en un mismo punto temporal, tenían una PIO inferior a 18 mm Hg eran similares en el grupo de Simbrinza y en el de brinzolamida + brimonidina en las sucesivas visitas del estudio hasta el mes 6. En el punto temporal de + 2 horas (correspondiente al momento de máxima eficacia matutina) de la visita de evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia correspondiente al mes 3, el porcentaje de pacientes con una PIO inferior a 18 mm Hg era del 71,6% en ambos grupos del estudio.

Tratamiento complementario

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

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

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

Datos de los estudios de la administración tres veces al día

Monoterapia

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

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

Tratamiento complementario

Los datos clínicos del uso de Simbrinza como tratamiento complementario de los APG también mostraban que con Simbrinza + APG se reducía más eficazmente la PIO que con el APG solo. En el estudio M-13-019, el tratamiento con Simbrinza + travoprost en solución oftálmica al 0,004% (tratamiento complementario del APG) reducía más eficazmente la PIO diurna en la semana 6 que el tratamiento con vehículo + travoprost en solución oftálmica al 0,004% (monoterapia con APG). La PIO diurna media era significativamente más baja ($p < 0,0001$) en los pacientes tratados con Simbrinza + travoprost en solución oftálmica al 0,004% que en los tratados con vehículo + travoprost en solución oftálmica al 0,004% (media minimocuadrática de la PIO diurna de 17,55 y 20,71 mm Hg, respectivamente). La diferencia entre los grupos de tratamiento, basada en las medias minimocuadráticas, era de $-3,16$ mm Hg (IC = $-4,16$ a $-2,27$) a favor de Simbrinza + travoprost. También en el estudio M-13-020, el tratamiento con Simbrinza + APG (tratamiento complementario) era superior al tratamiento con vehículo + APG (monoterapia con APG) en la reducción de la PIO diurna media en la semana 6. La PIO diurna media era significativamente más baja ($p < 0,0001$) en los pacientes tratados con Simbrinza + APG que en los tratados con vehículo + APG (media minimocuadrática de la PIO diurna de 17,07 y 20,51 mm Hg, respectivamente). La diferencia entre los grupos de tratamiento, basada en las medias minimocuadráticas, era de $-3,44$ mm Hg (IC = $-4,45$ a $-2,42$) a favor de Simbrinza + APG.

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

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos relativos a la brinzolamida y la brimonidina no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, de genotoxicidad, de carcinogenia 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.

Brinzolamida

En un estudio de fertilidad llevado a cabo en ratas, la administración oral de brinzolamida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o la capacidad reproductora de machos o hembras con dosis de hasta 18 mg/kg/d (375 veces la DOMRH basada en el PC y 60 veces la DOMRH basada en la SC).

Brimonidina

En estudios de la función reproductora llevados a cabo en ratas que recibieron dosis orales de 0,66 mg de brimonidina base/kg/d (correspondientes a 60 veces el AUC humana, tras la administración de una gota de brimonidina al 0,15% en ambos ojos tres veces al día), la fertilidad no se vio afectada.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No corresponde.

Precauciones especiales de conservación

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

Instrucciones de uso y manipulación

No hay requisitos especiales.

* La información puede diferir en algunos países. Consúltese la información sobre el producto autorizada actualmente en el país.

Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

Todo el medicamento que no se haya utilizado y los materiales de desecho se eliminarán de acuerdo con la normativa local.

2022-PSB/GLC-1280-s