

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIMBRINZA 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 con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en suspensión (colirio).

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 SIMBRINZA 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 con SIMBRINZA 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 SIMBRINZA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como el componente de SIMBRINZA, la brinzolamida y su principal metabolito se excretan principalmente por vía renal, SIMBRINZA está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SIMBRINZA en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad. No se dispone de datos.

SIMBRINZA 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.

SIMBRINZA 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 SIMBRINZA.

Efectos oculares

No se ha estudiado la administración de SIMBRINZA 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 SIMBRINZA. Aunque no se ha estudiado la duración del efecto de disminución de la PIO de SIMBRINZA, 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

SIMBRINZA 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, SIMBRINZA debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos ácido/base

Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. SIMBRINZA 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).

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

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el tratamiento con SIMBRINZA 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA 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, SIMBRINZA 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).

Cloruro de benzalconio

SIMBRINZA 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA.

SIMBRINZA 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 SIMBRINZA.

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 SIMBRINZA. 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 SIMBRINZA. Se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con SIMBRINZA medicamentos tales como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

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 interactuar con agonistas α -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 SIMBRINZA.

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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si SIMBRINZA 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

SIMBRINZA 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 SIMBRINZA, 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 de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante estudios clínicos con SIMBRINZA 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.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<u>Poco frecuentes:</u> nasofaringitis ² , faringitis ² , sinusitis ² <u>Frecuencia no conocida:</u> rinitis ²
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Poco frecuentes:</u> recuento de hematíes disminuido ² , cloruro en sangre elevado ²
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes:</u> hipersensibilidad ³
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes:</u> apatía ² , depresión ^{2,3} , estado de ánimo deprimido ² , insomnio ¹ , libido disminuida ² , pesadillas ² , nerviosismo ²
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes:</u> somnolencia ¹ , mareo ³ , disgeusia ¹ <u>Poco frecuentes:</u> cefalea ¹ disfunción motora ² , amnesia ² , alteración de la memoria ² , parestesia ² <u>Muy raras:</u> síncope ³ <u>Frecuencia no conocida:</u> temblor ² , hipoestesia ² , ageusia ²
Trastornos oculares	<u>Frecuentes:</u> alergia ocular ¹ , queratitis ¹ , dolor ocular ¹ , molestia ocular ¹ , visión borrosa ¹ , visión anormal ³ , hiperemia ocular ¹ , palidez conjuntival ³ <u>Poco frecuentes:</u> erosión corneal ¹ , edema corneal ² , blefaritis ¹ , depósitos corneales (precipitado querático) ¹ , trastorno conjuntival (papilar) ¹ , fotofobia ¹ , ftopsia ² , hinchazón ocular ² , edema palpebral ¹ , edema conjuntival ¹ , ojo seco ¹ , secreción ocular ¹ , agudeza visual disminuida ² , lagrimeo aumentado ¹ , pterigión ² , eritema del párpado ¹ , meibomitis ² , diplopia ² , deslumbramiento ² , hipoestesia ocular ² , pigmentación de esclerótica ² , quiste subconjuntival ² , sensación anormal en el ojo ¹ , astenopía ¹ <u>Muy raras:</u> uveítis ³ , miosis ³ <u>Frecuencia no conocida:</u> alteraciones visuales ² , madarosis ²
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Poco frecuentes:</u> vértigo ¹ , acúfenos ²
Trastornos cardíacos	<u>Poco frecuentes:</u> distrés cardiorrespiratorio ² , angina de pecho ² , arritmia ³ , palpitaciones ^{2,3} , frecuencia cardíaca irregular ² , bradicardia ^{2,3} , taquicardia ³
Trastornos vasculares	<u>Poco frecuentes:</u> hipotensión ¹ <u>Muy raras:</u> hipertensión ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes:</u> disnea ² , hiperactividad bronquial ² , dolor faringolaríngeo ² , garganta seca ¹ , tos ² , epistaxis ² , congestión del tracto respiratorio superior ² , congestión nasal ¹ , rinorrea ² , irritación de garganta ² , sequedad nasal ¹ , goteo postnasal ¹ , estornudos ² <u>Frecuencia no conocida:</u> asma ²
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes:</u> boca seca ¹ <u>Poco frecuentes:</u> dispepsia ¹ , esofagitis ² , molestia abdominal ¹ , diarrea ² , vómitos ² , náuseas ² , movimientos intestinales frecuentes ² , flatulencia ² , hipoestesia oral ² , parestesia oral ¹
Trastornos hepatobiliares	<u>Frecuencia no conocida:</u> anomalías en las pruebas de la función hepática ²

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes</u> : dermatitis de contacto ¹ , urticaria ² , erupción ² , erupción maculopapular ² , prurito generalizado ² , alopecia ² , tensión de la piel ² <u>Frecuencia no conocida</u> : síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4), edema de cara ³ , dermatitis ^{2,3} , eritema ^{2,3}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Poco frecuentes</u> : dolor de espalda ² , espasmos musculares ² , mialgia ² <u>Frecuencia no conocida</u> : artralgia ² , dolor de extremidades ²
Trastornos renales y urinarios	<u>Poco frecuentes</u> : dolor renal ² <u>Frecuencia no conocida</u> : polaquiuria ²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Poco frecuentes</u> : disfunción eréctil ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Poco frecuentes</u> : dolor ² , dolor torácico ² , sensación anormal ² , sensación de inquietud ² , irritabilidad ² , residuo de medicamento ¹ <u>Frecuencia no conocida</u> : dolor torácico ² , edema periférico ^{2,3}
¹ reacción adversa observada con SIMBRINZA ² reacción adversa adicional observada con monoterapia de brinzolamida ³ 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA. La incidencia de este efecto se puede reducir con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente (ver sección 4.2).

SIMBRINZA 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 SIMBRINZA, 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 SIMBRINZA 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

Debido a uno de los componentes de SIMBRINZA, 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 SIMBRINZA, 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 SIMBRINZA, 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

SIMBRINZA 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.

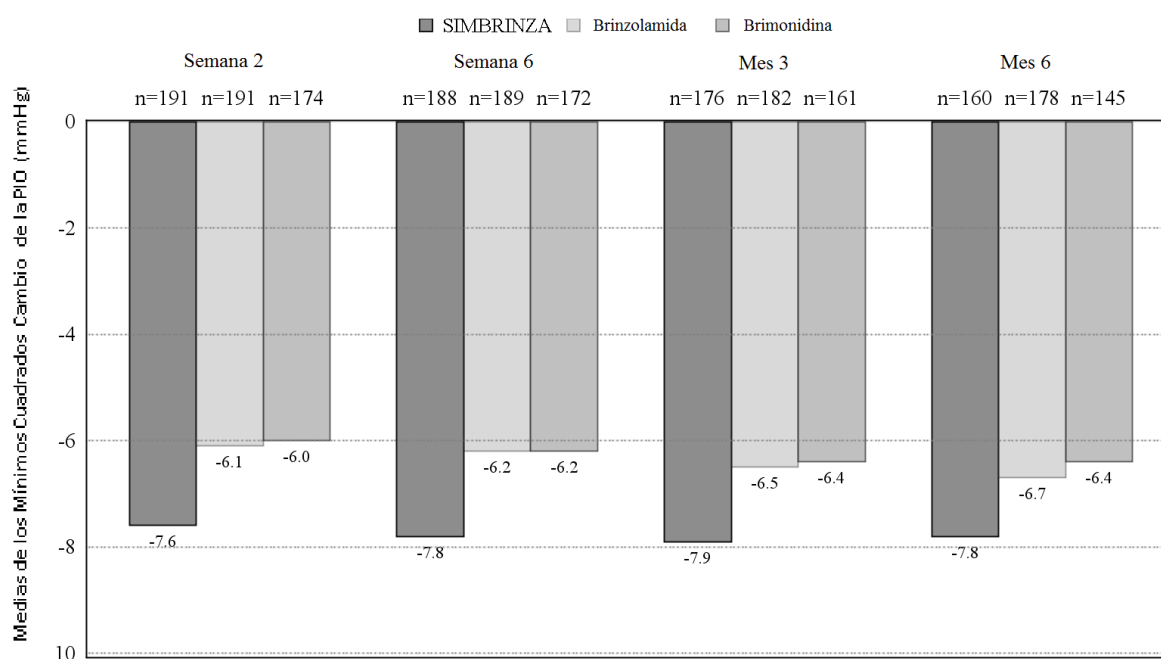
Efectos farmacodinámicos

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 SIMBRINZA, administrado dos veces al día, fue de 8 mmHg, aproximadamente. Se observaron con SIMBRINZA 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^a diaria (9 a.m., +2 h, +7 h) cambio de la PIO respecto al valor basal (mmHg) - Estudio de contribución de los elementos



^aMedias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 a.m. y medidas de PIO correlacionadas por paciente.

Todas las diferencias de tratamiento (SIMBRINZA 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 SIMBRINZA (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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA que en el grupo de brinzolamida en 11 de los 12 controles durante el Mes 6 y fueron mayores en el grupo de SIMBRINZA 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 SIMBRINZA, 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 diaria de 26 a 27 mmHg, la no inferioridad de SIMBRINZA frente a brinzolamida 10 mg/ml + brimonidina 2 mg/ml, administradas conjuntamente, respecto a la reducción de la PIO media diaria 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	SIMBRINZA Media ^a	Brinzolamida + Brimonidina Media ^a	Diferencia Media ^a (95% IC)
Semana 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0.4, 0.3)
Semana 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0.4, 0.2)
Mes 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0.5, 0.2)
Mes 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0.3, 0.4)
^a Medias de los mínimos cuadrados derivadas de un modelo estadístico que se aplica al centro estudiado, estrato PIO basal 9 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 SIMBRINZA y con los componentes por separado, administrados concomitantemente. El porcentaje medio de reducciones de la PIO respecto al valor basal con SIMBRINZA 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA como adyuvante de los análogos de la prostaglandina (APG) también mostraron una eficacia superior para reducir la PIO con SIMBRINZA + APG comparado con los APG en monoterapia. En el estudio CQVJ499A2401, SIMBRINZA + 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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA + colirio de travoprost-timolol maleato comparado con travoprost-timolol maleato solo. En el estudio CQVJ499A2402, SIMBRINZA + colirios de travoprost-timolol maleato demostró una eficacia superior para reducir la PIO desde el inicio en comparación con Vehículo + colirio de travoprost-timolol maleato después de 6 semanas de tratamiento, con 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 SIMBRINZA en la terapia adyuvante fue similar al observado con la monoterapia de SIMBRINZA.

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 SIMBRINZA 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 SIMBRINZA, 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 SIMBRINZA 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)

SIMBRINZA 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 SIMBRINZA para determinar los efectos de la edad, raza e insuficiencia renal o hepática. Un estudio de brinzolamida en pacientes japoneses frente a no-japoneses, mostró una farmacocinética sistémica similar entre los dos grupos. En un estudio de brinzolamida en sujetos con insuficiencia renal, se demostró un 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
Propilenglicol
Carbómero 974P
Ácido bórico
Manitol
Cloruro de sodio
Tiloxapol
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua purificada

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

Frascos redondos de polietileno de baja densidad (LDPE), opacos, de 8 ml, con un gotero dispensador de LDPE y tapón de rosca blanco de polipropileno que contiene 5 ml de suspensión.

Envase que contiene 1 o 3 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/933/001-002

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

Fecha de la primera autorización: 18/julio/2014

Fecha de la última renovación: 20/febrero/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE UN FRASCO 5 ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión
brinzolamida/tartrato de brimonidina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 2 mg de tartrato de brimonidina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de benzalconio, propilenglicol, carbómero 974P, ácido bórico, manitol, cloruro de sodio, tiloxapol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua purificada. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Colirio en suspensión

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oftálmica.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar 4 semanas tras la primera apertura.

Fecha de apertura:

Fecha de apertura (1):

Fecha de apertura (2):

Fecha de apertura (3):

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/933/001 1 x 5 ml

EU/1/14/933/002 3 x 5 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

simbrinza

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio
brinzolamida/tartrato de brimonidina

Vía oftálmica

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6 OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml colirio en suspensión brinzolamida/tartrato de brimonidina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SIMBRINZA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SIMBRINZA
3. Cómo usar SIMBRINZA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SIMBRINZA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SIMBRINZA y para qué se utiliza

SIMBRINZA contiene dos principios activos, brinzolamida y tartrato de brimonidina. La brinzolamida pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la anhidrasa carbónica y el tartrato de brimonidina pertenece a un grupo de medicamentos llamados agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos. Ambos principios activos actúan juntos para reducir la presión en el interior del ojo.

SIMBRINZA se utiliza para reducir la presión en los ojos en pacientes adultos (de 18 años de edad y mayores) que tienen enfermedades en el ojo conocidas como glaucoma o hipertensión ocular y en aquellos que no puede controlarse eficazmente la presión elevada en los ojos con un único medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SIMBRINZA

No use SIMBRINZA

- si es alérgico a brinzolamida o a tartrato de brimonidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a sulfonamidas (incluidos como ejemplo medicamentos utilizados para tratar diabetes e infecciones y también diuréticos (comprimidos para orinar))
- si está tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (incluidos como ejemplo medicamentos para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson) o ciertos antidepresivos. Debe informar a su médico si está tomando algún medicamento para la depresión
- si padece problemas graves de riñón
- si tiene demasiada acidez en sangre (una enfermedad llamada acidosis hiperclorémica)
- en recién nacidos y niños menores de 2 años de edad.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico antes de empezar a usar SIMBRINZA si actualmente padece o ha padecido en el pasado:

- problemas de hígado.
- un tipo de presión elevada en los ojos llamada glaucoma de ángulo estrecho.
- ojos secos o problemas de córnea.
- enfermedad cardíaca coronaria (los síntomas pueden incluir o presión o dolor en el pecho, falta de aliento o ahogo), insuficiencia cardíaca, tensión arterial baja o alta.
- depresión
- trastorno o mala circulación sanguínea (tales como enfermedad de Raynaud, síndrome de Raynaud o insuficiencia cerebral).
- si alguna vez ha desarrollado una erupción en la piel grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de usar SIMBRINZA u otros medicamentos relacionados.

Tenga especial cuidado con SIMBRINZA:

Se han notificado reacciones de la piel graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el tratamiento de brinzolamida. Deje de usar SIMBRINZA y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones graves de la piel descritas en la sección 4.

Si lleva lentes de contacto blandas, no utilice este colirio con las lentes de contacto puestas. Ver debajo de la sección “Si lleva lentes de contacto - SIMBRINZA contiene cloruro de benzalconio”.

Niños y adolescentes

SIMBRINZA no está indicado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque no se ha estudiado en este grupo de edad. Es especialmente importante que no se utilice este medicamento en niños menores de 2 años (ver sección anterior “No use SIMBRINZA”) porque es poco probable que sea seguro.

Otros medicamentos y SIMBRINZA

Informe a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

SIMBRINZA puede afectar o puede ser afectado por otros medicamentos que esté utilizando, incluyendo otros colirios para el tratamiento del glaucoma.

Consulte a su médico si está utilizando o piensa utilizar alguno de los medicamentos siguientes:

- medicamentos para disminuir la presión sanguínea
- medicamentos para el corazón incluyendo digoxina (utilizado para tratar afecciones del corazón)
- otros medicamentos para el glaucoma que también sirven para tratar el mal de altura, conocidos como acetazolamida, metazolamida y dorzolamida
- medicamentos que pueden afectar el metabolismo tales como clorpromazina, metilfenidato y reserpina
- medicamentos antivirales, antiretrovirales (utilizados para tratar el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)) o antibióticos
- medicamentos antifúngicos (medicamentos frente a infecciones causadas por hongos) o antilevaduras (medicamentos frente a infecciones causadas por levaduras)
- inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o antidepresivos incluyendo amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, mianserina, venlafaxina y duloxetina
- anestésicos
- sedantes, opiáceos o barbitúricos

También debe informar a su médico si la dosis de cualquiera de sus medicamentos actuales cambia.

Uso de SIMBRINZA con alcohol

Si consume regularmente alcohol, consulte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. SIMBRINZA puede ser afectado por el alcohol.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Se recomienda a las mujeres que puedan quedarse embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SIMBRINZA. No se recomienda el uso de SIMBRINZA durante el embarazo. No utilice SIMBRINZA a menos que esté claramente indicado por su médico.

Si se encuentra en periodo de lactancia, SIMBRINZA puede pasar a la leche materna. No se recomienda el uso de SIMBRINZA durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Inmediatamente después de la aplicación de SIMBRINZA puede notar que su visión se vuelve borrosa o anormal. SIMBRINZA también puede causar mareos, somnolencia o cansancio en algunos pacientes.

No conduzca ni utilice máquinas hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Si lleva lentes de contacto - SIMBRINZA contiene cloruro de benzalconio

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

El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de usar este medicamento y esperar 15 minutos antes de volver a colocarlas. El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, especialmente si padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea (capa transparente de la zona frontal del ojo). Consulte a su médico si siente una sensación extraña, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento.

3. Cómo usar SIMBRINZA

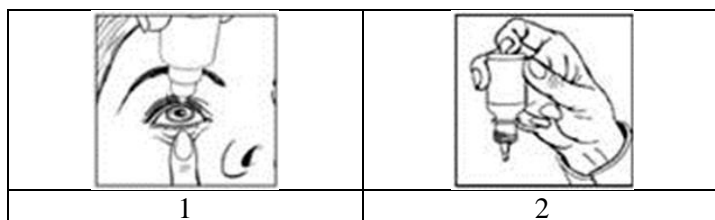
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico.

Solo utilice SIMBRINZA en sus ojos. No tragar ni inyectar.

La dosis recomendada es una gota en el ojo u ojos afectados dos veces al día. Úselo a la misma hora cada día.

Cómo usar

Lávese las manos antes de empezar.



Agite bien antes de usar.

Desenrosque el tapón del frasco. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad antes de utilizar este medicamento.

No toque el cuentagotas con los dedos cuando abra o cierre el frasco, porque las gotas se podrían contaminar.

Sostenga el frasco, boca abajo, entre los dedos pulgar y corazón.

Incline la cabeza hacia atrás.

Separe suavemente el párpado inferior del ojo con un dedo, hasta que se forme una bolsa en la que deberá caer la gota (figura 1).

Acerque la punta del frasco al ojo. Se puede ayudar con un espejo.

No toque el ojo, el párpado, zonas próximas ni otras superficies con el cuentagotas, porque las gotas se podrían contaminar.

Presione suavemente la base del frasco para que caiga una gota de SIMBRINZA.

No apriete el frasco: está diseñado para que una suave presión en la base sea suficiente (figura 2).

Después de utilizar este colirio, cierre suavemente los ojos y presione con el dedo el borde del ojo, junto a la nariz durante al menos 2 minutos. Esto ayuda a evitar que el medicamento pase al resto del cuerpo.

Si se aplica gotas en ambos ojos, repita los puntos anteriores para el otro ojo. No es necesario cerrar y agitar el frasco entre las administraciones de ambos ojos. Enrosque bien el tapón en el frasco inmediatamente después de utilizar el producto.

Si está utilizando otros colirios así como SIMBRINZA, espere por lo menos cinco minutos entre la aplicación de SIMBRINZA y de las otras gotas.

Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.

Si usa más SIMBRINZA del que debe

Puede eliminarlo lavando los ojos con agua templada. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis.

Los adultos que ingirieron accidentalmente medicamentos que contenían brimonidina experimentaron una disminución del ritmo cardíaco, disminución de la presión sanguínea que pudo ir seguida de incremento de la presión sanguínea, insuficiencia cardíaca, dificultad para respirar y efectos sobre el sistema nervioso. Si esto sucede, contacte inmediatamente con su médico.

Se comunicaron efectos adversos graves en niños que habían ingerido accidentalmente medicamentos que contenían brimonidina. Los signos incluían somnolencia, flacidez, temperatura corporal baja, palidez y dificultad para respirar. Si esto sucede, contacte inmediatamente con su médico.

Si ha ingerido accidentalmente SIMBRINZA, contacte inmediatamente con su médico.

Si olvidó usar SIMBRINZA

Continúe con la siguiente dosis que estaba prevista. No se aplique una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se aplique más de una gota dos veces al día en el ojo(s) afectado(s).

Si interrumpe el tratamiento con SIMBRINZA

No interrumpa el tratamiento con SIMBRINZA sin consultar antes con su médico, la presión en su ojo no estará controlada lo que le podría provocar pérdida de visión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de usar este medicamento y busque inmediatamente atención médica ya que pueden ser los signos de una reacción al medicamento. No se conoce la frecuencia de una reacción alérgica a este medicamento (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

- Reacciones graves en la piel incluyendo erupción o enrojecimiento o picor en los ojos o en el cuerpo
- Problemas respiratorios
- Dolor en el pecho, latido irregular del corazón

Póngase inmediatamente en contacto con su médico si se siente mareado o extremadamente cansado.

Se han observado los siguientes efectos adversos con SIMBRINZA y con otros medicamentos que contienen brinzolamida o brimonidina por separado.

Deje de usar SIMBRINZA y busque atención médica inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes síntomas:

- manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones en la piel graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Efectos en el ojo: conjuntivitis alérgica (alergia en el ojo), inflamación de la superficie del ojo, dolor en el ojo, molestia en el ojo, visión borrosa o anormal, enrojecimiento del ojo
- Otros efectos adversos: somnolencia, mareo, mal sabor de boca, boca seca

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Efectos en el ojo: daño en la superficie del ojo con pérdida de células, inflamación del párpado, depósitos en la superficie del ojo, sensibilidad a la luz, hinchazón del ojo (afectando la córnea o párpado), ojo seco, secreción del ojo, ojos llorosos, enrojecimiento del párpado, sensación anormal o disminuida en los ojos, vista cansada, visión reducida, visión doble, partículas de producto en los ojos.
- Otros efectos adversos: descenso de la tensión arterial, dolor en el pecho, latido irregular del corazón, frecuencia cardíaca lenta o rápida, palpitaciones, dificultad para dormir (insomnio), pesadillas, depresión, debilidad generalizada, dolor de cabeza, mareo, nerviosismo, irritabilidad, sensación general de no sentirse bien, pérdida de memoria, falta de aliento, asma, sangrados nasales, síntomas de resfriado, sequedad nasal o de garganta, dolor de garganta, irritación de garganta, tos, secreción nasal (moqueo), nariz taponada, estornudos, sinusitis, congestión en el pecho, pitidos en los oídos, indigestión, gases intestinales o dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos, sensación anormal en la boca, incremento de los síntomas de alergia en la piel, erupción, sensación anormal en la piel, pérdida de cabello, picor generalizado, incremento de los niveles sanguíneos de cloruro, o disminución del recuento de los glóbulos rojos en los análisis de sangre, dolor, dolor de espalda, dolor o espasmo muscular, dolor de riñones que se presenta como dolor en la parte baja de la espalda, deseo sexual disminuido, problemas sexuales masculinos.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Efectos en el ojo: disminución del tamaño de la pupila
- Otros efectos adversos: desmayos, aumento de la tensión arterial

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Efectos en el ojo: disminución del crecimiento de las pestañas
- Otros efectos adversos: temblor, sensación disminuida, pérdida del gusto, valores anormales de las pruebas de la función del hígado observados en los análisis de sangre, hinchazón de la cara, dolor en articulaciones, orinar con frecuencia, dolor en el pecho, hinchazón de las extremidades, manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos que pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Estas erupciones en la piel graves pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, oftalmólogo (oculista) o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SIMBRINZA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para evitar infecciones debe desechar el frasco 4 semanas después de la primera apertura. Escriba la fecha de apertura en el espacio provisto en la caja.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medioambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SIMBRINZA

- Los principios activos son brinzolamida y tartrato de brimonidina. Un ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 2 mg de tartrato de brimonidina, equivalente a 1,3 mg de brimonidina.
- Los demás componentes son cloruro de benzalconio (ver sección 2 “Si lleva lentes de contacto - SIMBRINZA contiene cloruro de benzalconio”), propilenglicol, carbómero 974P, ácido bórico, manitol, cloruro de sodio, tiloxapol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio y agua purificada.

Se añaden cantidades muy pequeñas de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para mantener los niveles normales de acidez (niveles de pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

SIMBRINZA colirio en suspensión es un líquido (una suspensión uniforme de blanca a blanquecina) que se presenta en una caja que contiene uno o tres frascos de plástico de 5 ml con un tapón de rosca.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Bélgica

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Cranach Pharma GmbH
Tel: +49 40 3803837-10

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>