

Departamento de Registro Farmacéutico

AZARGA[®]
(brinzolamida / timolol) 10mg/mL / 5mg/mL
suspensión oftálmica

Inserto

Fecha de entrada en vigor:	26-may-2022
N.º de referencia (SLC):	Corresponde a la versión SmPC de EMA para el Core Labelling Package 2022-PSB/GLC-1281-s con fecha 11-Oct-2022
Versión del documento:	Última

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 5 mg de timolol (como maleato de timolol).

Excipiente con efecto conocido:

Un ml de suspensión contiene 0,10 mg cloruro de benzalconio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en suspensión (colirio).

Suspensión uniforme de color entre blanco y blanquecino, pH 7,2 (aproximadamente).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) 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 es de una gota de AZARGA dos veces al día en el saco conjuntival del ojo (s) afectado (s).

La absorción sistémica se reduce cuando se ocluye el conducto nasolagrimal o se cierran los ojos. Esto puede producir una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un aumento de la actividad local (ver sección 4.4).

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

Cuando AZARGA vaya a sustituir a otro medicamento antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro medicamento e iniciar la administración de AZARGA al día siguiente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AZARGA en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con AZARGA ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se ha estudiado el tratamiento con AZARGA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica (ver sección 4.3). Como la brinzolamida y su principal metabolito se excretan predominantemente por vía renal, AZARGA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

AZARGA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oftálmica.

Se debe indicar a los pacientes que agiten bien el frasco antes de utilizarlo. Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad si está suelto antes de utilizar este medicamento.

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

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
- Hipersensibilidad a sulfonamidas (ver sección 4.4).
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o historial de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardíaca evidente, shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave.
- Acidosis hiperclorémica (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

- Brinzolamida y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente bloqueante beta adrenérgico, timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.
- Pacientes tratados con AZARGA pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) notificadas con los derivados de sulfonamidas, ya que se absorbe sistémicamente. 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, AZARGA debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (p.ej. cardiopatía coronaria, angina Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe valorar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares

Se deben tratar con precaución los pacientes con trastornos/alteraciones circulatorias periféricas graves (p.ej. formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Hipertiroidismo

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

Se ha notificado que los medicamentos betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente en determinados síntomas miasténicos (p.ej. diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Trastornos respiratorios

En pacientes asmáticos se han notificado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debida a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico. AZARGA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes se deben administrar con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil, ya que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Trastornos ácido/base

AZARGA contiene brinzolamida, una sulfonamida. Con la administración tópica pueden aparecer las mismas reacciones adversas que se atribuyen a sulfonamidas. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este medicamento.

Estado de alerta mental

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

Reacciones anafilácticas

Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con historial de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con estos

alérgenos y no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroidal

Se ha notificado desprendimiento coroidal con administración de terapia supresiva acuosa (p.ej. timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas de betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, p.ej. los de la adrenalina. Se debe informar al anestesista si el paciente está utilizando timolol.

Tratamiento concomitante

Cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante sistémico, se puede potenciar el efecto sobre la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos de betabloqueo. Se debe controlar estrechamente la respuesta de estos pacientes. No se recomienda el uso de dos fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos o de dos inhibidores de la anhidrasa carbónica local (ver sección 4.5).

En pacientes que están recibiendo un inhibidor de anhidrasa carbónica oral y AZARGA, existe potencial de un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de inhibición de la anhidrasa carbónica. No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de AZARGA con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica (ver sección 4.5).

Efectos oculares

La experiencia con AZARGA en el tratamiento de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario es limitada. En estos pacientes se recomienda precaución y estrecha monitorización de la PIO.

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

Los betabloqueantes oftálmicos pueden producir sequedad de los ojos. Los pacientes con trastornos corneales se deben tratar con precaución.

No se ha investigado el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). Específicamente, 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. Esto puede llevar a una descompensación de la córnea y edema, el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

Con una monitorización estricta, se puede utilizar AZARGA mientras se utilicen lentes de contacto (ver debajo de “Cloruro de benzalconio”).

Cloruro de benzalconio

AZARGA contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de AZARGA y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

También se ha notificado que el cloruro de benzalconio produce queratopatía punteada y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Se recomienda monitorización estrecha si se utiliza con frecuencia o durante periodos prolongados.

Insuficiencia hepática

AZARGA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios fármaco específicos de interacciones con AZARGA.

AZARGA contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado alteraciones ácido-base con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes tratados con AZARGA.

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

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, no es probable que se produzca acumulación de brinzolamida. Brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

Existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia cuando se administra una solución oftálmica betabloqueante concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos, guanetidina.

Los betabloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina utilizada para tratar reacciones anafilácticas. Debe tenerse especial precaución en pacientes con antecedentes de atopia o anafilaxia (ver sección 4.4).

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina. Se recomienda precaución cuando se utilice concomitantemente este medicamento con clonidina.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol. Se recomienda precaución.

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Se ha notificado ocasionalmente midriasis producida por el uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados relativos al uso de brinzolamida y timolol oftálmicos en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con brinzolamida han mostrado toxicidad para la

reproducción tras administración sistémica, ver sección 5.3. No debe utilizarse AZARGA durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (p.ej. bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Se debe monitorizar rigurosamente al neonato durante los primeros días de vida, si se administra AZARGA hasta el parto.

Lactancia

Se desconoce si brinzolamida oftálmica es excretada en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que tras administración oral de brinzolamida se excreta en la leche materna, ver sección 5.3.

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas de timolol colirio no es probable que se pueda presentar una cantidad suficiente en la leche materna que pueda causar síntomas clínicos de betabloqueo en niños lactantes. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con AZARGA tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de la administración oftálmica de Azarga sobre la fertilidad humana.

Datos no clínicos no muestran ningún efecto de la brinzolamida ni del timolol sobre la fertilidad masculina o femenina tras dosis orales. No se prevén efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con el uso de AZARGA.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron visión borrosa, irritación ocular y dolor ocular, que ocurrieron aproximadamente del 2% al 7% de los pacientes.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante ensayos clínicos y vigilancia postcomercialización con AZARGA y con los componentes individuales brinzolamida y timolol. Se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o 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.

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA (v.18.0)
Infecciones e infestaciones	<u>No conocida</u> : nasofaringitis ³ , faringitis ³ , sinusitis ³ , rinitis ³
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Poco frecuentes</u> : recuento disminuido de leucocitos ¹ <u>No conocida</u> : recuento disminuido de hematíes ³ , cloruro elevado en sangre ³
Trastornos del sistema inmunológico	<u>No conocida</u> : anafilaxia ² , shock anafiláctico ¹ , reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema ² , erupción generalizada y localizada ² , hipersensibilidad ¹ , urticaria ² , prurito ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>No conocida</u> : hipoglucemia ²
Trastornos psiquiátricos	<u>Raras</u> : insomnio ¹ <u>No conocida</u> : alucinaciones ² , depresión ¹ , pérdida de memoria ² , apatía ³ , estado de ánimo deprimido ³ , libido disminuida ³ , pesadilla ^{2,3} , nerviosismo ³
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> : disgeusia ¹ <u>No conocida</u> : isquemia cerebral ² , accidente cerebrovascular ² , síncope ² , incremento de los signos y síntomas de miastenia gravis ² , somnolencia ³ , disfunción motora ³ , amnesia ³ , alteración de la memoria ³ , parestesia ^{2,3} , temblor ³ , hipoestesia ³ , ageusia ³ , mareo ¹ , cefalea ¹
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : queratitis puntiforme ¹ , visión borrosa ¹ , dolor ocular ¹ , irritación ocular ¹ <u>Poco frecuentes</u> : queratitis ^{1,2,3} , ojo seco ¹ , presencia de tinción de la córnea con tinte vital ¹ , secreción ocular ¹ , prurito en el ojo ¹ , sensación de cuerpo extraño en los ojos ¹ , hiperemia ocular ¹ , hiperemia de la conjuntiva ¹ . <u>Raras</u> : erosión corneal ¹ , brote de cámara anterior ¹ , fotofobia ¹ , lagrimeo aumentado ¹ , hiperemia escleral ¹ , eritema del párpado ¹ , costra en margen de párpado ¹ . <u>No conocida</u> : relación fóvea/papila del nervio óptico aumentada ³ , desprendimiento coroidal después de cirugía de filtración ² (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), queratopatía ³ , defecto del epitelio corneal ³ , trastorno del epitelio corneal ³ , presión intraocular aumentada ³ , depósito en el ojo ³ , manchas corneales ³ , edema corneal ³ , sensibilidad corneal disminuida ² , conjuntivitis ³ , meibomitis ³ , diplopía ^{2,3} , deslumbramiento ³ , fotopsia ³ , agudeza visual disminuida ³ , alteración visual ¹ , pterigión ³ , molestia ocular ³ , queratoconjuntivitis seca ³ , hipoestesia del ojo ³ , pigmentación de esclerótica ³ , quiste subconjuntival ³ , deterioro visual ³ , hinchazón ocular ³ , alergia ocular ³ , madarosis ³ , trastorno del párpado ³ , edema palpebral ¹ , ptosis ²
Trastornos del oído y del laberinto	<u>No conocida</u> : vértigo ³ , acúfenos ³

Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> : frecuencia cardíaca disminuida ¹ <u>No conocida</u> : parada cardíaca ² , insuficiencia cardíaca ² , insuficiencia cardíaca congestiva ² , bloqueo auriculoventricular ² , sufrimiento cardiorrespiratorio ³ , angina de pecho ³ , bradicardia ^{2,3} , frecuencia cardíaca irregular ³ , arritmia ^{2,3} , palpitaciones ^{2,3} , taquicardia ³ , frecuencia cardíaca aumentada ³ , dolor torácico ² , edema ²
Trastornos vasculares	<u>Poco frecuentes</u> : presión arterial disminuida ¹ <u>No conocida</u> : hipotensión ² , hipertensión ³ , presión arterial aumentada ¹ , fenómeno de Raynaud ² , frío en pies y manos ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes</u> : tos ¹ <u>Raras</u> : dolor orofaríngeo ¹ , rinorrea ¹ <u>No conocida</u> : broncoespasmo ² (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea ¹ , asma ³ , epistaxis ¹ , hiperactividad bronquial ³ , irritación de garganta ³ , congestión nasal ³ , congestión del tracto respiratorio alto ³ , goteo postnasal ³ , estornudos ³ , sequedad nasal ³
Trastornos gastrointestinales	<u>No conocida</u> : vómitos ^{2,3} , dolor en la zona superior del abdomen ¹ , dolor abdominal ² , diarrea ¹ , boca seca ¹ , náuseas ¹ , esofagitis ³ , dispepsia ^{2,3} , molestia abdominal ³ , molestia en el estómago ³ , movimientos intestinales frecuentes ³ , trastorno gastrointestinal ³ , hipoestesia oral ³ , paraestesia oral ³ , flatulencia ³
Trastornos hepatobiliares	<u>No conocida</u> : anomalías en las pruebas de la función hepática ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>No conocida</u> : síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4), urticaria ³ , erupción maculopapular ³ , prurito generalizado ³ , tirantez de piel ³ , dermatitis ³ , alopecia ¹ , rash psoriasiforme o exacerbación de psoriasis ² , erupción ¹ , eritema ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>No conocida</u> : mialgia ¹ , espasmos musculares ³ , artralgia ³ , dolor de espalda ³ , dolor en una extremidad ³
Trastornos renales y urinarios	<u>Poco frecuentes</u> : presencia de hematuria ¹ <u>No conocida</u> : dolor renal ³ , polaquiuria ³
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>No conocida</u> : disfunción eréctil ³ , disfunción sexual ² , libido disminuida ²
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Poco frecuentes</u> : malestar general ³ <u>No conocida</u> : dolor torácico ¹ , dolor ³ , fatiga ¹ , astenia ^{2,3} , malestar torácico ³ , sensación de inquietud ³ , irritabilidad ³ , edema periférico ³ , residuo de medicamento ³
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes</u> : potasio elevado en sangre ¹ , lactatodeshidrogenasa elevada en sangre ¹

¹ reacciones adversas observadas con Azarga

² reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de timolol

³ reacciones adversas adicionales observadas con monoterapia de brinzolamida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

AZARGA contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras la administración oftálmica, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

Timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar reacciones adversas similares a las observadas con medicamentos betabloqueantes sistémicos. El listado de reacciones adversas incluye las reacciones observadas dentro de la clase de betabloqueantes oftálmicos. Las reacciones adversas adicionales relacionadas con el uso individual de los componentes que pueden ocurrir con AZARGA están incluidas en la tabla anterior. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de administración oftálmica es inferior a la de administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Población pediátrica

AZARGA no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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.

4.9 Sobredosis

Los síntomas que se podrían esperar en caso de sobredosis por ingestión accidental de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

Si se produce una sobredosis con AZARGA colirio, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Debido al desequilibrio electrolítico de la brinzolamida, puede producirse desarrollo de un estado acidótico, y posiblemente efectos sobre el sistema nervioso central. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo. Según estudios realizados, timolol no se dializa fácilmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, Preparados antiglaucoma y mióticos.
Código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

AZARGA contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Brinzolamida, es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II (AC-II), isoenzima predominante en el ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido.

Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos:

En un ensayo clínico controlado de 12 meses de duración, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular quienes en opinión del investigador podrían beneficiarse del tratamiento combinado y que presentan PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de AZARGA administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg. La no inferioridad de AZARGA frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.

En un estudio clínico controlado de 6 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de AZARGA administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg, y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml administrado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media en comparación con ambos brinzolamida y timolol en todos los tiempos y en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En tres ensayos clínicos controlados, la molestia ocular tras instilación de AZARGA fue significativamente más baja que la de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida vía oral (1 mg) dos veces al día durante 2 semanas para acortar el tiempo en alcanzar el estado estacionario antes de comenzar la administración de AZARGA. Después de administrar AZARGA dos veces al día durante 13 semanas, el promedio de las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos (RBC) fue $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ y $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ a las 4, 10 y 15 semanas, respectivamente, indicando que se mantenían las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos del estado estacionario.

En estado estacionario, después de la administración de AZARGA, los valores de C_{max} plasmática media y $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ de timolol fueron un 27% y 28% inferiores (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$), respectivamente, en comparación con la administración de timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). La menor exposición sistémica a timolol después de la administración de AZARGA no es clínicamente significativa. Después de la administración de AZARGA, la C_{max} media de timolol se alcanzó a las $0,79 \pm 0,45$ horas.

Distribución

La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%). Se acumula en los eritrocitos debido a su elevada afinidad de unión a la AC-II y en menor grado a la AC-I. Su metabolito activo, el N-desetil también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a AC-I. La afinidad de brinzolamida y del metabolito por los eritrocitos y tejido AC produce concentraciones plasmáticas bajas.

Los datos de distribución en tejido ocular de conejos mostraron que el timolol puede determinarse en humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de AZARGA. En estado estacionario, el timolol puede detectarse en plasma humano durante hasta 12 horas después de la administración de AZARGA.

Biotransformación

Las vías de metabolización de brinzolamida son N-desalquilación, O-desalquilación y la oxidación de su cadena lateral N-propil. El N-desetil brinzolamida es el metabolito principal de brinzolamida en humanos, el cuál también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos. Estudios *in vitro* muestran que el metabolito de brinzolamida implica principalmente al CYP3A4 así como al menos otros cuatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9).

Timolol se metaboliza por dos vías. En una ruta se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y en la otra una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. El metabolismo del timolol es mediado principalmente por CYP2D6.

Eliminación

La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%). Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son brinzolamida y N-desetil-brinzolamida junto con trazas (<1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Brinzolamida

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

En estudios de toxicidad durante el desarrollo de conejos a dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (214 veces la dosis clínica diaria recomendada de 28 µg/kg/día) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal, a pesar de que se produjo toxicidad maternal significativa. Estudios similares en ratas mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebra de fetos de hembras que recibieron dosis de brinzolamida de 18 mg/kg/día (642 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no en las de 6 mg/kg/día. Estos hallazgos se observaron con dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso corporal en las madres y reducción del peso fetal. En las crías de madres que recibieron brinzolamida por vía oral se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis oral de brinzolamida administrada, que oscilaron desde un descenso leve (aproximadamente 5-6%) con 2 mg/kg/día a cerca del 14% con 18 mg/kg/día. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

Timolol

Los datos de los estudios no clínicos con timolol no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad para la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo postnatal (a

50 mg/kg/día o 3.500 veces la dosis clínica diaria de 14 µg/kg/día) y un incremento de resorción fetal en conejos (a 90 mg/kg/día o 6.400 veces la dosis clínica diaria).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Manitol (E421)
Carbómero 974P
Tiloxapol
Edetato de disodio
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Descartar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

Fabricado por S.A. ALCON-COUVREUR N.V., (Bélgica)

Novartis Pharma AG

May 2022

EMA SmPC para el Core Labelling Package 2022-PSB/GLC-1281-s