



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BRINZOLAMIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Preparados contra el glaucoma y mióticos. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Código ATC: S01EC04.

3.1. Farmacodinamia

La brinzolamida es un sulfonamida-derivado con actividad inhibidora selectiva de la anhidrasa carbónica-II (AC-II), enzima que cataliza la conversión rápida de dióxido de carbono y agua en bicarbonato y protones.

Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción, se cree que al inhibir la AC-II en los procesos ciliares del ojo la brinzolamida provoca un enlentecimiento en la formación de iones bicarbonato que da lugar a una reducción del transporte de sodio y fluido a través del epitelio ciliar y a la consecuente disminución de la secreción de humor acuoso, lo cual resulta en una reducción de la presión intraocular (PIO), principal factor de riesgo en la patogénesis de las lesiones del nervio óptico y de la pérdida glaucomatosa del campo visual.

Se usa clínicamente para reducir la PIO (presión intraocular) en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración tópica ocular la brinzolamida se absorbe parcialmente a la circulación sistémica, se distribuye ampliamente en los glóbulos rojos y se une a la AC-II. Debido a su elevada afinidad por dicha isoenzima, el fármaco se acumula en el eritrocito y exhibe una vida media en sangre completa de hasta 111 días o superior.

Se une a proteínas plasmáticas en un 60% y se transforma en el hígado vía citocromo P-450 (mediante CYP3A4, principalmente) dando lugar al metabolito activo N-desetil-

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

brinzolamida, el cual se une a la isoenzima AC-I y se acumula también en el interior del glóbulo. Los niveles plasmáticos de ambos, compuestos, brinzolamida y su metabolito, son de muy escasa magnitud y, por lo general, inferiores al límite de detección analítica (10 ng/mL). En humanos se desconoce si se excretan en la leche materna o si atraviesan la placenta.

Se elimina en un 60% por vía renal como brinzolamida intacta, junto a pequeñas cantidades del N-desetil-brinzolamida y trazas de otros productos de degradación (N-desmetoxipropil-brinzolamida y O-desmetil-brinzolamida).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los estudios de carcinogenicidad con brinzolamida se observaron tumores de vejiga urinaria en ratas macho y ratones hembra sometidos por 2 años a dosis orales de 8 y 10 mg/kg/día, respectivamente. Sin embargo, se planeó que dichos hallazgos parecían ser una consecuencia de la toxicidad vesical del fármaco asociada niveles de exposición que no podrían ser alcanzados con la dosificación oftálmica en humanos.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas resultaron negativas para el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, ensayo *in vivo* de intercambio de cromátidas hermanas, test de Ames para *Escherichia coli* y ensayo *in vitro* de mutación directa de linfoma de ratón sin activación microsomal. Sin embargo, en este último el resultado dio positivo en presencia de activación microsomal.

Los estudios de toxicidad reproductiva en conejas preñadas expuestas a dosis orales de brinzolamida equivalentes a 60 y 125 veces la dosis oftálmica usada en humanos (DOH) mostraron toxicidad materna y un incremento significativo en el número de variaciones fetales, como huesos craneales accesorios. En ratas con dosis 375 veces la DOH se evidenció disminución del peso fetal; y con dosis entre 125 y 375 veces la DOH hubo una reducción, aunque no significativa, de la osificación del cráneo y las esternebras en los fetos. No se registraron trastornos o alteraciones de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Suspensión oftálmica (brinzolamida 1%):



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Adultos: 1 gota en el ojo afectado 2 a 3 veces al día.

5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no es necesario ajustar la dosificación. En pacientes con insuficiencia severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Agitar antes de usar para homogenizar la suspensión.

Inclinarse la cabeza hacia atrás e instilar la dosis prescrita en el fondo de saco conjuntival del ojo afectado mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Para prevenir la posible absorción del fármaco a través de la mucosa nasal se debe presionar (ocluir) el conducto nasolagrimal con el dedo por 2 a 3 minutos después de la administración.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

Si además de este producto se usan concomitantemente otros medicamentos por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 10 minutos. Si uno de los productos es ungüento, deberá administrarse de último.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Nasofaringitis, faringitis, sinusitis.

Frecuencia no conocida: Rinitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Elevación del cloruro en sangre.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hipercloremia.

Frecuencia no conocida: Reducción del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Apatía, depresión, estado de ánimo deprimido, libido disminuida, pesadillas, nerviosismo.

Raras: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Disfunción motora, amnesia, mareo, parestesia, cefalea.

Raras: Alteración de la memoria, somnolencia.

Frecuencia no conocida: Hipoestesia, temblor, ageusia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Erosión corneal, queratitis punteada, depósito en el ojo, manchas corneales, defecto del epitelio corneal, hinchazón ocular, deslumbramiento, conjuntivitis alérgica, molestia ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia conjuntival.

Raras: Presión intraocular aumentada.

Frecuencia no conocida: Trastorno corneal, alteración visual, alergia ocular, trastorno del párpado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción maculopapular, adelgazamiento de la piel.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor, molestia torácica, fatiga, sensación anormal.

Raras: Dolor torácico, sensación de inquietud, astenia, irritabilidad.

Frecuencia no conocida: Edema periférico, malestar.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de brinzolamida oftálmica con un inhibidor de la AC por vía oral aumenta el riesgo de reacciones adversas sistémicas por efecto aditivo.

Se han descrito casos aislados de alteraciones del equilibrio ácido-base en pacientes tratados con inhibidores de la AC por vía oral y dosis elevadas de salicilados. Aunque dicha interacción no ha sido reportada con la brinzolamida oftálmica, se debe considerar la posibilidad debido a su absorción sistémica.

Se ha sugerido que los inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol y ritonavir, entre otros) podrían inhibir el metabolismo de la brinzolamida e incrementar su exposición sistémica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de sulfonamidas en general se han reportado casos graves y potencialmente fatales de hipersensibilidad que incluyen: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. Por ello, y considerando la posibilidad de una reacción cruzada, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento e informar al médico si se presentan reacciones severas o manifestaciones que hagan presumir un cuadro de hipersensibilidad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los efectos de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con corneas alteradas no han sido estudiados (en especial en pacientes con bajo número de células endoteliales). Tampoco se conocen los efectos en usuarios de lentes de contacto, en quienes un inhibidor de la AC podría afectar la hidratación corneal y el lente favorecer la posibilidad de una lesión. Por ello, se recomienda usar con precaución en pacientes con trastornos corneales pre-existentes (como pacientes con diabetes mellitus o distrofia corneal).

Dado que la brinzolamida y su metabolito activo se excretan principalmente por el riñón, se recomienda usar con cautela en presencia de insuficiencia renal leve a moderada. Como no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia severa (depuración de creatinina < 30 mL/min), su uso en tales casos está contraindicado.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso del producto puede provocar mareo y episodios transitorios de visión borrosa u otras reacciones oculares que podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto al objeto de que tomen las previsiones pertinentes.

La eficacia y seguridad de la brinzolamida en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado no ha sido evaluada.

Su eficacia y seguridad en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con brinzolamida hubo evidencias de daño fetal con la dosificación sistémica y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de su administración oftálmica en mujeres embarazadas, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo / beneficio, a criterio médico, sea favorable. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

No se conoce si la brinzolamida se distribuye en la leche materna tras su administración oftálmica, ni se dispone de información sobre la seguridad de su aplicación durante la lactancia. Por lo tanto, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a las sulfonamidas.
Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración tópica ocular de brinzolamida. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra. No cabe esperar que se produzca alguna reacción adversa local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas. Sin embargo, con la sobredosificación por vía oral podrían presentarse alteraciones electrolíticas, acidosis y efectos sobre el sistema nervioso.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Si con el uso de este producto ocurre alguna reacción inusual o se presentan síntomas de alergia, suspéndalo y consulte al médico.

Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Agite antes de usar.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula y a las sulfonamidas.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Cód. Postal 1041.
Teléfono: (+58) 212-2191622. Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000-101-1



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2017