NOVARTIS

SIMBRINZA®
brinzolamida
tartarato de brimonidina

APRESENTAÇÕES
SIMBRINZA® 10 mg de brinzolamida e 2 mg de tartarato de brimonidina – Embalagem contendo 5 mL ou 8 mL de suspensão oftálmica.

VIA OFTÁLMICA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (30 gotas) contém: 10 mg de brinzolamida e 2 mg de tartarato de brimonidina (equivalente a 1,32 mg de brimonidina base), ou seja, 0,33 mg de brinzolamida e 0,07 mg de tartarato de brimonidina (0,04 mg de brimonidina base) por gota.
Excipientes: cloreto de benzalcônio, propilenoglicol, carbômer, cloreto de sódio, ácido bórico, manitol, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio, tiloxapol e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
SIMBRINZA® suspensão oftálmica é indicada para redução da pressão intraocular (PIO) elevada em pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados do estudo BID
Monoterapia
Em um estudo clínico controlado, de 6 meses, foram recrutados 560 pacientes com glaucoma de ângulo aberto e/ou hipertensão ocular. Estes pacientes, na opinião do investigador, não estavam adequadamente controlados com monoterapia ou já estavam com politerapia para baixar a PIO. A PIO média basal diurna era de 26 mmHg. A administração duas vezes por dia de SIMBRINZA® suspensão oftálmica causou a redução de 8 mmHg na PIO diurna, com redução na PIO diurna de 1-2 mmHg maior do que aquela com a brinzolamida 10mg/mL ou com a brimonidina 2 mg/mL administrada duas vezes por dia. Reduções estatisticamente superiores na redução da PIO diurna foram observadas com SIMBRINZA® suspensão oftálmica comparada com brinzolamida ou com brimonidina em todas as visitas ao longo do estudo. As reduções médias da PIO basal em cada visita, foram superiores com SIMBRINZA® suspensão oftálmica (6-9 mmHg) quando comparadas com monoterapia, com brinzolamida (5-7 mmHg) ou brimonidina (4-7 mmHg). A percentagem média de reduções da PIO basal com SIMBRINZA® suspensão oftálmica variou de 23 a 34%. As percentagens de pacientes com medição da PIO inferior a 18 mmHg foram maiores no grupo SIMBRINZA® suspensão oftálmica do que no grupo de brinzolamida em 11 das 12 avaliações durante os 6 meses e foram maiores no grupo de SIMBRINZA® suspensão oftálmica do que no grupo de brimonidina em todas as 12 avaliações até o 6º mês. No ponto + 2h (tempo correspondente ao pico de eficácia matinal) para a visita de eficácia primária ao 3º mês, a percentagem de pacientes com uma PIO inferior a 18 mmHg foi de 68,8 % no grupo SIMBRINZA® suspensão oftálmica, de 42,3 % no grupo brinzolamida e de 44,0 % no grupo de brimonidina.[1]
Em um estudo clínico de não-inferioridade, controlado, com duração de 6 meses, foram recrutados 890 pacientes portadores de glaucoma de ângulo aberto e/ou hipertensão ocular, que, na opinião do investigador, não estavam adequadamente controlados com monoterapia ou já em politerapia para baixar a PIO. Estes pacientes tinham média basal diurna de 26-27 mmHg. O efeito de redução média da PIO diurna de SIMBRINZA® suspensão oftálmica administrado duas vezes ao dia foi de 8 a 9 mmHg. A não inferioridade do SIMBRINZA® suspensão oftálmica em comparação com brinzolamida 10 mg/mL + brimonidina 2 mg/mL administrados concomitantemente com relação à redução média da PIO diurna na linha de base foi demonstrada em todas as visitas ao longo do estudo (Tabela 1).

Tabela 1 – Redução média da PIO durante as visitas do estudo

Visita	Média SIMBRINZA® [a]	Média brinzolamida+brimonidina [a]	Diferença (95%CI) [a]
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)

Mês 3	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Mês 6	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3, 0,4)

[a] os quadrados mínimos derivam de um modelo estatístico que responde por local de estudo, PIO basal das 09:00h e as medidas correlatas de PIO em um mesmo paciente.

As reduções médias da PIO basal em cada ponto de tempo em cada visita com SIMBRINZA® suspensão oftálmica ou com os componentes individuais, administradas concomitantemente, foram semelhantes (de 7 a 10 mmHg). A percentagem média de reduções de PIO basal com SIMBRINZA® suspensão oftálmica variou de 25 a 37%. As percentagens de pacientes com medida da PIO menor que 18 mmHg foram semelhantes com SIMBRINZA® suspensão oftálmica e brinzolamida + brimonidina. No ponto + 2h (tempo correspondente ao pico de eficácia da manhã) para a visita de eficácia primária ao 3º mês, a percentagem de pacientes com uma PIO inferior a 18 mmHg foi de 71,6 % no grupo SIMBRINZA® suspensão oftálmica e 71,6 % em ambos grupos de estudos[2].

1. Aung T et al. Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine FixedCombination versus Brinzolamide orBrimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Ophthalmology 2014. 121;2348-2355.
2. Gandolfi SA et al. Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine Versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Adv Ther 2014. 31;1213-1227.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

SIMBRINZA® suspensão oftálmica contém duas substâncias ativas: brinzolamida e tartarato de brimonidina. Estes dois componentes reduzem a pressão intraocular (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, através da supressão da formação de humor aquoso pelos processos ciliares do olho. Embora tanto a brinzolamida quanto a brimonidina reduzam a PIO por supressão de formação do humor aquoso, seus mecanismos de ação são diferentes.

A brinzolamida atua inibindo a enzima anidrase carbônica no epitélio ciliar, o que reduz a formação de íons bicarbonato com a subsequente redução no transporte de sódio e de fluídos através do epitélio ciliar, resultando na diminuição da formação de humor aquoso. A brinzolamida tem um pico de efeito hipotensor ocular entre 2 a 3 horas após a dose. Já a brimonidina, um agonista alfa-2 adrenérgico, inibe a enzima adenilato ciclase e suprime a formação de cAMP-suprimindo a produção do humor aquoso. Além disso, a administração de brimonidina causa aumento do fluxo uveoscleral. O tartarato de brimonidina tem um pico de efeito hipotensor ocular 2 horas após a dose.

A combinação de brinzolamida/brimonidina resulta na redução da PIO, um importante fator de risco na patogênese do dano ao nervo ótico e perda de campo visual por glaucoma.

O tempo médio estimado para início de ação do medicamento é esperado entre 0 e 2 horas após a instilação.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A brinzolamida é absorvida através da córnea após a administração oftálmica. O fármaco também é absorvido para a circulação sistêmica, onde se liga fortemente à anidrase carbônica dos glóbulos vermelhos. As concentrações de droga no plasma são bastante baixas. A meia-vida de eliminação total sanguínea é prolongada em humanos (>100 dias) devido à ligação à anidrase carbônica dos glóbulos vermelhos, resultando em significativo acúmulo de brinzolamida no sangue.

A concentração plasmática de brimonidina atinge níveis de pico com 0,5 a 2,5 horas e decai com meia vida sistêmica de aproximadamente 2 horas. A brimonidina é rapidamente absorvida pelo olho após administração tópica. Nos coelhos, na maioria dos casos, as concentrações máximas oculares foram alcançadas em menos de uma hora. As concentrações máximas no plasma humano são <1 ng/mL e atingido em cerca de <1 hora. Os níveis da droga no plasma reduzem, com uma meia-vida de cerca de 2-3 horas. Não ocorre acúmulo durante a administração crônica.

Em um estudo clínico para uso oftálmico que comparou a farmacocinética sistêmica do colírio de brinzolamida / brimonidina, com a brinzolamida e brimonidina administradas individualmente, as concentrações do estado de equilíbrio da brinzolamida no sangue e da N-desetilbrinzolamida foram semelhantes entre o medicamento combinado e a brinzolamida administrada isoladamente. Da mesma forma, a concentração plasmática de equilíbrio de brimonidina na combinação foi semelhante à observada para a brimonidina administrada isoladamente.

Distribuição

A brinzolamida liga-se moderadamente (60%) às proteínas plasmáticas humanas. A brimonidina apresenta afinidade por tecidos pigmentados oculares, particularmente da íris e do corpo ciliar, devido às suas propriedades conhecidas de ligação à melanina. No entanto, os dados de segurança clínica e não clínica mostram que a droga é bem tolerada e segura durante a administração crônica.

Estudos em coelhos mostraram que, durante um curso de administração oftálmica de duas vezes por dia, a brinzolamida se acumula significativamente no corpo íris-ciliar (ICB), coróide e, principalmente, retina, enquanto a brimonidina se acumula significativamente na coróide, retina e especialmente no ICB. Dados de administração tópica em coelhos pigmentados de brinzolamida radiomarcada mostraram níveis mais altos de radioatividade ocular no ICB com humor aquoso máximo e níveis de coroide cerca de 6 vezes inferiores aos do ICB. O pico de exposição retiniana foi cerca de 11 vezes menor que o do ICB.
A brinzolamida em circulação está principalmente ligada às hemácias, enquanto as concentrações muito mais baixas no plasma humano são cerca de 60% ligadas às proteínas. Foi relatado o acúmulo de brimonidina na íris, corpo ciliar e coróide/retina em macacos cynomolgus quando brimonidina a 0,5% foi administrada duas vezes por dia topicamente no olho. Uma tendência semelhante foi observada em coelhos pigmentados, onde foram observados o extenso acúmulo e retenção prolongada no corpo íris-ciliar e coróide. Presumivelmente, esses fenômenos são devidos às propriedades conhecidas de ligação à melanina da brimonidina.

Biotransformação
A brinzolamida é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450, especificamente CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. O metabólito primário é a N-desetil-brinzolamida, seguido pelos metabólitos N-desmetoxipropil e O-desmetil, bem como um análogo do ácido N-propiônico formado pela oxidação da cadeia lateral N-propil da O-desmetil-brinzolamida. A brinzolamida e a N-desetil-brinzolamida não inibem as isozimas do citocromo P450 em concentrações pelo menos 100 vezes superiores aos níveis sistêmicos máximos.
A brimonidina é extensivamente metabolizada pela via hepática aldeído oxidase. As principais vias metabólicas da brimonidina são a alfa(N)oxidação a 2-oxobrimonidina, 3-oxobrimonidina e 2,3-dioxobrimonidina e clivagem oxidativa do anel imadazol para produzir 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina.

Eliminação
A brinzolamida é eliminada principalmente na urina como fármaco inalterado. Nos seres humanos, a brinzolamida urinária e a N-desetilbrinzolamida foram responsáveis por cerca de 60% e 6% da dose, respectivamente. Os dados pré-clínicos em ratos demonstraram alguma excreção biliar (cerca de 20%), principalmente na forma de metabólitos.
Em humanos, o tartarato de brimonidina é rapidamente eliminado através de extenso metabolismo sistêmico; não existe acumulação sistêmica acentuada após doses múltiplas. A excreção urinária é a principal via de eliminação da droga e de seus metabólitos. Aproximadamente 87% de uma dose radioativa administrada por via oral foi eliminada em 120 horas, com 74% encontrado na urina nas primeiras 96 horas.

Linearidade/não linearidade
A farmacocinética da brinzolamida é inerentemente não linear devido à saturação da ligação à anidrase carbônica no sangue e nos tecidos. A concentração sanguínea no estado-estacionário não aumenta de forma proporcional à dose. Em contraste, a brimonidina apresenta farmacocinética linear na faixa de dose clínica terapêutica, como evidenciado pelos dados de humor aquoso de pacientes com catarata, mostrando um aumento proporcional na exposição ocular da dose tópica.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica
Embora a brinzolamida tenha retenção prolongada no ICB e em outros tecidos contendo anidrase carbônica com meia-vida > 30 dias no ICB de ambos coelhos pigmentados e albinos, seu efeito de redução da PIO é consideravelmente mais curto (cerca de 12 horas). Isso se deve ao fato de que mais de 99% da anidrase carbônica deve estar ligada ao medicamento para que os efeitos farmacológicos sejam observados.
Foi demonstrada maior eficácia de redução da PIO com aumento da dose de brimonidina após a administração tópica única de solução de brimonidina a 0,08, 0,2 ou 0,5% em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, com reduções médias da PIO variando de 16,1 a 30,1%.

Dados pré-clínicos de segurança
Dados não clínicos para a brinzolamida ou brimonidina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogeicidade e estudos de irritação oftálmica. Para informações sobre toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, ver seção 5. Advertências e Precauções - Uso em populações específicas.

brinzolamida
Em um estudo de fertilidade em ratos, a administração oral de brinzolamida não revelou quaisquer efeitos adversos na fertilidade ou capacidade reprodutiva de machos ou fêmeas em doses de até 18 mg / kg / dia (até 375 vezes o DOHMR com base no BW e 60 vezes o DOHMR baseado em BAS).

brimonidina
Em estudos reprodutivos realizados em ratos com doses orais de 0,66 mg de brimonidina base / kg / dia (correspondendo a 60 vezes a AUC humana, após a administração de uma gota de brimonidina 0,15% em ambos os olhos três vezes ao dia), a fertilidade não foi prejudicada.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O uso de SIMBRINZA® suspensão oftálmica é contraindicado:
- Em casos de hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer um dos excipientes ou às sulfonamidas.
- Em pacientes que recebem terapia com inibidor da monoamina oxidase (iMAO): Aconselha-se precaução em pacientes em terapia com medicamentos que possam afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.
- Em pacientes que tomam antidepressivos que afetam a transmissão noradrenérgica: recomenda-se cautela em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos, uma vez que esses agentes podem atenuar a resposta hipotensora ocular.
- Em casos de acidose hiperclorêmica.
- Crianças e adolescentes com idade entre 2 a 17 anos: A segurança e eficácia de SIMBRINZA® suspensão oftálmica ainda não foi estabelecida e seu uso não é recomendado.
SIMBRINZA® suspensão oftálmica deve ser usado com precaução em pacientes com risco de insuficiência renal devido ao risco de acidose metabólica.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal grave.
Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Uso tópico oftálmico exclusivo. Este produto não deve ser injetado ou ingerido.
Efeitos oculares: SIMBRINZA® suspensão oftálmica não foi estudado em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e seu uso não é recomendado nestes pacientes. O possível papel da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em pacientes com córneas comprometidas (particularmente em pacientes com baixa contagem de células endoteliais) Inibidores da anidrase carbônica podem afetar a hidratação da córnea e levar a descompensação e edema. Os pacientes que usam lentes de contato não foram estudados e é recomendada a monitorização cuidadosa destes pacientes quando utilizam brinzolamida, uma vez que os inibidores da anidrase carbônica podem afetar a hidratação da córnea e o uso de lentes de contato pode aumentar o risco de lesão. É recomendada a monitorização cuidadosa dos pacientes com córneas comprometidas, tais como pacientes com diabetes *mellitus* ou distrofias corneanas. SIMBRINZA® suspensão oftálmica pode ser utilizada por pacientes que fazem uso de lentes de contato, com monitoramento cuidadoso. SIMBRINZA® suspensão oftálmica contém tartarato de brimonidina que pode causar reações alérgicas oculares. Se forem observadas reações alérgicas, o tratamento deve ser descontinuado.
Foram reportadas reações de hipersensibilidade ocular tardias com o tartarato de brimonidina, com alguns reportes associados ao aumento da PIO.

Efeitos sistêmicos: SIMBRINZA® suspensão oftálmica contém brinzolamida, uma sulfonamida e, embora administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas relatadas no qual são atribuíveis às sulfonamidas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET), podem ocorrer com a administração tópica. No momento da prescrição, os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e monitorados de perto para reações cutâneas. Se ocorrerem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, deve ser imediatamente interrompido o uso deste medicamento. Como outros agentes oftálmicos de aplicação tópica, a brinzolamida e o tartarato de brimonidina são absorvidos sistemicamente. A absorção sistêmica pode ser minimizada pela oclusão nasolacrimal (vide seção 8. Posologia e Modo De Usar).

Cardiopatias: Após a administração de SIMBRINZA® suspensão oftálmica, pequenas reduções na pressão arterial foram observadas em alguns pacientes. Embora a brimonidina tenha um efeito mínimo na pressão arterial de pacientes em estudos clínicos, deve-se ter cuidado no tratamento de pacientes com distúrbios cardiovasculares graves. Aconselha-se precaução quando se utiliza medicamentos como anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos concomitantemente com SIMBRINZA® suspensão oftálmica ou em pacientes com doença cardiovascular grave, instável ou descontrolada. A brimonidina deve ser usada com precaução em pacientes com depressão, insuficiência coronária ou cerebral, fenômeno de Raynaud, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante devido ao componente tartarato de brimonidina.

Terapia concomitante: Há um potencial efeito aditivo sobre os efeitos sistêmicos conhecidos da inibição da anidrase carbônica em pacientes recebendo um inibidor da anidrase carbônica por via oral e SIMBRINZA® suspensão oftálmica. A administração concomitante de SIMBRINZA® suspensão oftálmica e inibidores da anidrase carbônica por via oral não foi estudado e não é recomendada. A utilização concomitante de salicilatos com SIMBRINZA® suspensão

oftálmica não é recomendada, especialmente com terapia de doses elevadas (> 1 g por dia), pois pode conduzir a uma diminuição da eficácia do salicilato, toxicidade para o SNC, acidose metabólica, e outras reações adversas.

Lentes de contato
SIMBRINZA® suspensão oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação nos olhos e é conhecido por descolorir lentes de contato gelatinosas. O contato com as lentes de contato gelatinosas deverá ser evitado. Os pacientes devem ser instruídos a remover lentes de contato antes da aplicação do SIMBRINZA® suspensão oftálmica e esperar pelo menos 15 minutos antes da recolocação. O cloreto de benzalcônio também pode causar ceratopatia puntata e/ou ceratite ulcerativa tóxica. Acompanhamento cuidadoso é necessário com o uso frequente ou prolongado.

Uso em populações específicas:
Gravidez: Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas quanto ao uso de SIMBRINZA®. Os estudos em animais com brimonidina oral, não revelaram efeitos prejudiciais diretos no que está relacionado à toxicidade reprodutiva. Em estudos com animais, a brimonidina atravessou a placenta e entrou na circulação fetal de forma limitada. SIMBRINZA® suspensão oftálmica não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.
Em estudos de toxicidade reprodutiva, a brinzolamida administrada por via oral a ratos durante a organogênese induziu toxicidade fetal 375 vezes a dose oftálmica humana máxima recomendada (DOHMR) com base no peso corporal (PC). Em coelhos, nenhuma toxicidade fetal foi observada após a administração oral de brinzolamida durante a organogênese a 125 vezes a DOHMR) com base no peso corporal (ver dados de animais).
A administração oral de brimonidina a ratos e coelhos durante a organogênese não mostrou evidência de teratogenicidade e toxicidade embrionária em 107 e 27 vezes, respectivamente, o DOHMR com base nas concentrações plasmáticas (ver Dados em animais).
SIMBRINZA® só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe for superior ao potencial risco para o feto.
Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Dados de animais
brinzolamida
Os estudos de desenvolvimento embriofetal foram conduzidos em ratas grávidas aos quais foi administrado 0, 2, 6 ou 18 mg / kg / dia de brinzolamida por gavagem oral nos dias 6 a 17 de gestação para definir o período de organogênese. Diminuição do ganho de peso materno foi observada com 6 e 18 mg / kg / dia. Peso corporal fetal diminuído e ossificação esquelética reduzida foram observados com 18 mg / kg / dia (375 vezes o DOHMR com base no peso corporal e 60 vezes o DOHMR com base na área de superfície corporal (BAS). O nível de efeito não observado (NOEL) foi de 2 mg / kg / dia (42 vezes o DOHMR com base no BW e 7 vezes o DOHMR com base no BAS).
Os estudos de desenvolvimento embriofetal foram conduzidos em coelhas grávidas aos quais foi administrado 0, 1, 3 ou 6 mg / kg / dia de brinzolamida por gavagem oral nos dias 6 a 18 de gestação para definir o período de organogênese. A perda de peso materno durante a gravidez foi observada com ≥ 3 mg / kg / dia (63 vezes o DOHMR com base no peso corporal e 20 vezes o DOHMR com base na BAS). Com 6 mg / kg / dia, mortalidade, emagrecimento, falta de fezes e abortos foram observados em coelhos. O NOEL para toxicidade materna foi de 1 mg / kg / dia (21 vezes o MROHD com base no BW e 7 vezes o DOHMR com base no BAS). Nenhum efeito fetal relacionado ao tratamento foi observado até a dose máxima testada de 6 mg / kg / dia (125 vezes o DOHMR com base no BW e 41 vezes o DOHMR com base na BAS).
Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, a brinzolamida foi administrada por via oral em doses de 1, 5 e 15 mg / kg / dia desde o dia 16 de gestação até o dia 20 de lactação. Diminuições no consumo de alimentos e ganho de peso corporal médio foram observados nas mães durante gestação e lactação com 15 mg / kg / dia. A diminuição do peso corporal dos filhotes foi observada com 15 mg / kg / dia (313 vezes o DOHMR com base no PC e 51 vezes o DOHMR com base na BSA). Nenhuma indicação de comprometimento do comportamento, fertilidade ou capacidade reprodutiva foi observada na geração F1. O crescimento e o desenvolvimento de F2 pareceram normais durante a lactação. O NOEL para toxicidade materna e de desenvolvimento foi de 5 mg / kg / dia (104 vezes o DOHMR com base no BW e 17 vezes o DOHMR com base no BAS).
Após a administração oral de 1 mg / kg de brinzolamida 14C a ratas grávidas, a radioatividade cruzou a placenta e os níveis de radioatividade nos tecidos fetais foram 3 a 10 vezes menores do que os medidos nas mães.

brimonidina
Em estudos de desenvolvimento embriofetal, ratas grávidas receberam administração oral de brimonidina em doses de 0,066, 0,66 ou 1,650 mg base / kg / dia nos dias 6 a 15 de gestação para definir o período de organogênese. Nenhuma evidência de teratogenicidade ou letalidade embrionária foi observada. Observou-se redução no peso corporal das mães

com 0,66 e 1,65 mg base / kg / dia e dos filhotes (F1) com 1,65 mg base / kg / dia. Doses orais de 0,66 mg base / kg / dia não revelaram evidência de danos ao feto correspondendo a 107 vezes as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) em humanos tratados com uma gota de Simbrinza em ambos os olhos três vezes ao dia.
Em estudos de desenvolvimento embriofetal, coelhas grávidas receberam administração oral de brimonidina em doses de 0,165, 0,660 e 3,330 mg base / kg / dia nos dias de gestação 6 a 18 para atingir o período de organogênese. Nenhuma evidência de embriotoxicidade relacionada ao tratamento, toxicidade fetal ou teratogenicidade foi observada até a dose mais alta testada de 3,3 mg base / kg / dia, correspondendo a 27 vezes a Cmax em humanos tratados com uma gota de Simbrinza em ambos os olhos três vezes diariamente.
Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal, a brimonidina foi administrada por via oral a ratas grávidas desde o dia 16 de gestação até o dia 20 de lactação. As capacidades reprodutivas (sobrevivência, desenvolvimento e comportamento) das gerações F1 e F2 não foram afetadas. A dose de brimonidina (0,66 mg / kg / dia) foi estimada para atingir valores de área sob a curva (AUC) que correspondem a 60 vezes a AUC estimada em humanos tratados com uma gota de brimonidina em ambos os olhos três vezes ao dia.
Após uma dose oral única de 0,25 mg / kg de 14C-brimonidina em ratas grávidas, a radioatividade cruzou a placenta e entrou na circulação fetal em uma extensão limitada, produzindo concentrações de 14C-brimonidina no sangue fetal que foram de 10-27% de que no sangue materno.

Lactação: Não se sabe se SIMBRINZA® suspensão oftálmica utilizado de forma tópica é excretada no leite humano. Dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram que após a administração oral, níveis mínimos de brinzolamida são detectados no leite materno. A brimonidina administrada por via oral é excretada no leite materno. Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. A brinzolamida e a brimonidina foram detectadas no leite de ratas lactantes após a administração oral de brinzolamida e brimonidina, respectivamente, em dois estudos diferentes (ver Dados em animais). Deve ser tomada uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou descontinuar / abster-se da terapia, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.
Não se pode excluir o risco para o lactente. **SIMBRINZA® suspensão oftálmica não deve ser utilizada por mulheres que estejam amamentando.**

Dados de animais
brinzolamida
Após a administração oral de 1 mg / kg de 14C-brinzolamida (21 vezes o DOHMR) a ratos lactantes, a radioatividade foi encontrada no leite em concentrações abaixo das encontradas no sangue e plasma de ratos.

brimonidina
Após a administração oral de 0,25 mg / kg de 14C-brimonidina (26 vezes o DOHMR) a ratos lactantes, a radioatividade foi detectada no leite em concentrações semelhantes ou maiores do que no plasma materno de ratos.

Fertilidade
Não foram realizados estudos para avaliar o efeito da administração oftálmica de SIMBRINZA® suspensão oftálmica na fertilidade humana. Em ratos, não foram observados efeitos sobre a fertilidade com brinzolamida (até 375 vezes o DOHMR com base no BW) e brimonidina (até 60 vezes a AUC humana) (vide seção 3. Características Farmacológicas - Dados Pré-Clínicos De Segurança).
Não são esperados efeitos na fertilidade masculina ou feminina do uso oftálmico de SIMBRINZA®.
Uso geriátrico: Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre pacientes idosos e mais jovens.
Não existem precauções especiais a serem seguidas na prescrição de SIMBRINZA® suspensão oftálmica para idosos.

População pediátrica: SIMBRINZA® suspensão oftálmica não é recomendado em crianças ou adolescentes de 2 a 17 anos devido ao potencial de depressão do SNC pela brimonidina. Para mais informações, vide Contraindicações.

Insuficiência renal: Distúrbios ácido-base têm sido relatados com inibidores da anidrase carbônica por via oral. SIMBRINZA® suspensão oftálmica contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbônica, e, embora administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. Usar com precaução em pacientes com risco de insuficiência renal por causa do possível risco de acidose metabólica.

Insuficiência hepática: SIMBRINZA® suspensão oftálmica não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática e, portanto, recomenda-se cuidado no tratamento destes pacientes.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

SIMBRINZA® suspensão oftálmica tem uma pequena influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Visão turva temporária ou outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se a visão estiver turva após a instilação, o paciente deve aguardar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas. Inibidores da anidrase carbônica por via oral pode prejudicar a capacidade dos idosos para executar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação física. SIMBRINZA® é absorvido por via sistêmica e, por conseguinte, isto pode ocorrer com a administração tópica.
O componente brimonidina de SIMBRINZA® suspensão oftálmica pode causar fadiga e/ou sonolência, o que pode prejudicar a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
As seguintes interações são esperadas de SIMBRINZA® devido a potenciais interações medicamentosas com os monocomponentes:

Inibidores orais da anidrase carbônica: há um potencial efeito aditivo de inibição da anidrase carbônica em pacientes recebendo um inibidor oral da anidrase carbônica e suspensão oftálmica de brinzolamida 1%, um componente de SIMBRINZA® suspensão oftálmica. Não se recomenda a administração concomitante de SIMBRINZA® suspensão oftálmica e um inibidor da anidrase carbônica por via oral.

Doses altas de salicilatos: inibidores da anidrase carbônica podem causar desequilíbrio ácido-base e alterações eletrolíticas. Estas alterações não foram relatadas nos ensaios clínicos com a suspensão oftálmica de brinzolamida 1%. No entanto, em pacientes tratados com inibidores da anidrase carbônica por via oral, casos raros de alteração ácido-base ocorreram com terapia de doses altíssima de salicilatos. Portanto, o potencial para tal interação deve ser considerado em pacientes que recebem SIMBRINZA® suspensão oftálmica.

Depressores do SNC: estudos de interações específicas da droga não foram conduzidos com SIMBRINZA® suspensão oftálmica, entretanto há possibilidade de se obter um efeito aditivo ou potencializador com depressores do SNC (ex. álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos os anestésicos).

Anti-hipertensivos/glicosídeos cardíacos: A brimonidina, um componente de SIMBRINZA® suspensão oftálmica, pode diminuir a pressão sanguínea, portanto, o cuidado na utilização de drogas, tais como anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos é recomendada.

Antidepressivos tricíclicos: O uso de antidepressivos tricíclicos tem sido relatado como redutor de efeito hipotensor sistêmico da clonidina. Não se sabe se o uso concomitante de tais agentes com SIMBRINZA® suspensão oftálmica pode resultar em interferências no efeito redutor da PIO. Aconselha-se precaução em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos, uma vez que podem afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes (ex. clorpromazina, metilfenidato, reserpina).

Inibidores de monoamina oxidases (iMAO): O uso de inibidores de monoamina oxidases teoricamente pode interferir com o metabolismo da Brimonidina e potencialmente resultar em um aumento dos efeitos colaterais sistêmicos, tais como hipotensão. Recomenda-se cautela em pacientes que fazem uso de iMAO que podem afetar o metabolismo e a absorção das aminas circulantes.

Agonistas alfa-adrenérgicos: Recomenda-se cautela ao iniciar ou alterar a dose do agente sistêmico concomitante (independentemente da forma farmacêutica) que possa interagir com agonistas alfa-adrenérgicos ou interferir em sua atividade, isto é, agonistas ou antagonistas do receptor adrenérgico (por exemplo, isoprenalina, prazosina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O medicamento SIMBRINZA® suspensão oftálmica deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC).
A validade do produto é de 24 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto, a apresentação de 5 mL é válida por 32 dias, e a apresentação de 8 mL é válida por 65 dias.
O medicamento SIMBRINZA® é uma suspensão uniforme opaca que varia de branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem recomendada é de uma gota de SIMBRINZA® suspensão oftálmica duas vezes por dia no(s) olho(s) afetado(s).
Estudos clínicos multicêntricos avaliaram a segurança e a eficácia do medicamento SIMBRINZA® suspensão oftálmica quando administrado 2 ou 3 vezes ao dia. A segurança de SIMBRINZA® suspensão oftálmica com doses ou frequência de administração maiores não foi estabelecida. A dose máxima diária do SIMBRINZA® suspensão oftálmica corresponde a 1320 µg de brinzolamida e 264 µg de tartarato de brimonidina quando administrado 2 vezes ao dia em ambos os olhos, e a 1980 µg de brinzolamida e 396 µg de tartarato de brimonidina quando administrado 3 vezes ao dia em ambos os olhos.
Este medicamento é de uso exclusivo oftálmico. A segurança do uso de SIMBRINZA® suspensão oftálmica por outras vias de administração não foi estabelecida. Dados referentes à ingestão acidental de brinzolamida mostram efeitos adversos relacionados ao desequilíbrio eletrolítico, estado de acidose e possíveis efeitos no sistema nervoso. Em crianças a ingestão acidental de brimonidina pode causar efeitos adversos sérios como sonolência, hipotensão, queda dos batimentos cardíacos e depressão respiratória.

No caso de esquecimento da dose, o tratamento deve continuar com a próxima dose, conforme planejado. A dose não deve exceder uma gota no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes por dia.
Ao substituir outro agente antiglaucoma oftálmico por SIMBRINZA® suspensão oftálmica, o outro agente deve ser descontinuado e SIMBRINZA® suspensão oftálmica deve ser iniciado no dia seguinte.
SIMBRINZA® suspensão oftálmica pode ser usado concomitantemente com outros medicamentos oftálmicos tópicos para diminuir a pressão intraocular. Caso seja utilizado mais de um medicamento oftálmico tópico, os medicamentos devem ser administrados com intervalo de 5 minutos. As pomadas oftálmicas devem ser aplicadas por último.

Método de administração
Para uso ocular.
O produto deve ser agitado antes do uso.
Para evitar a contaminação do produto, deve-se tomar cuidado para não tocar nas pálpebras, áreas adjacentes ou outras superfícies com a ponta do conta-gotas. Instrua os pacientes a manter o frasco bem fechado quando não estiver em uso.
Recomenda-se oclusão nasolacrimal e o fechamento da pálpebra por 2 minutos após a instilação ocular. Isso pode resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos e um aumento na atividade local.
Os pacientes devem ser instruídos a remover as lentes de contato antes da aplicação de SIMBRINZA® suspensão oftálmica e aguardar pelo menos 15 minutos antes da reinserção das lentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas provenientes de estudos clínicos (vide tabela abaixo) estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 e < 1/10), incomum (> 1/1.000 e < 1/100) rara (> 1/10.000 e < 1.000), ou muito rara (< 1/10.000).

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	**Comum:** sonolência, disgeusia **Incomum**: tontura, dor de cabeça
Distúrbios oculares	**Comum:** conjuntivite, conjuntivite alérgica, alergia ocular, visão turva, dor ocular, olho irritado, olho seco, prurido ocular, hiperemia ocular, blefarite, desconforto ocular **Incomum:** erosão na córnea, ceratite, ceratite puntata, blefarite alérgica, fotofobia, secreção ocular, aumento do lacrimejamento, astenopia, eritema da pálpebra. **Raro:** acuidade visual reduzida, diminuição do lacrimejamento
Distúrbios do ouvido e do labirinto	**Incomum:** vertigens
Distúrbios vasculares	**Incomum:** hipotensão, diminuição da pressão sanguínea

Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino	**Incomum:** secura nasal **Raro:** síndrome da tosse das vias áreas superiores, congestão nasal, secura na garganta
Doenças gastrointestinais	**Comum:** boca seca **Incomum:** náusea, dispepsia, desconforto abdominal
Cutâneos e subcutâneos	**Incomum:** dermatite alérgica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	**Incomum:** astenia, fadiga, resíduos de medicamentos

Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com SIMBRINZA® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, que, portanto, é categorizada como desconhecida. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente.

Tabela 2 Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET)

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Caso ocorra superdose com SIMBRINZA® suspensão oftálmica o tratamento inclui terapia de suporte e sintomática.
Devido ao componente brinzolamida de SIMBRINZA® suspensão oftálmica, desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos no sistema nervoso podem ocorrer. Os níveis de eletrólitos séricos (particularmente potássio) e os níveis de pH do sangue devem ser monitorados.
Foi relatado que superdoses orais de outros alfa-2-agonistas causam sintomas como hipotensão, astenia, vômito, letargia, sedação, bradicardia, arritmias, miose, apnéia, hipotonia, hipotermia, depressão respiratória e convulsão. O tratamento de uma superdose inclui terapia de suporte e sintomática. As vias aéreas do paciente devem ser preservadas.
Há pouca informação sobre a ingestão acidental de brimonidina em adultos. O único evento adverso relatado até o momento foi a hipotensão.
Efeitos adversos graves após a ingestão acidental de brimonidina por pacientes pediátricos têm sido relatados. Os indivíduos apresentaram sintomas de depressão do SNC, coma tipicamente temporário ou baixo nível de consciência, letargia, sonolência, hipotonia, bradicardia, hipotermia, palidez, depressão respiratória e apnéia, e necessitaram de cuidados intensivos com intubação, se indicado. Todos os pacientes com superdose tiveram uma recuperação completa dentro de 6-24 horas.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0068.1131

Produzido por:
Alcon Laboratories, Inc., Texas, EUA.

Importado e Registrado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/06/2024

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 26.05.22
2022-PSB/GLC-1280-s
VPS9