

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fixobim 10 mg/ml + 2 mg/ml colírio, suspensão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e 2 mg de tartarato de brimonidina equivalente a 1,3 mg de brimonidina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, suspensão.

Suspensão uniforme branca a quase branca, ph 6,5 (aproximadamente).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diminuição da pressão intraocular elevada (PIO) em doentes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular nos casos em que a monoterapia é insuficiente para a redução da PIO (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Utilização em adultos, incluindo idosos

A dose recomendada é de uma gota de Fixobim no(s) olho(s) afetados duas vezes ao dia.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a dose seguinte, conforme planeado.

Compromisso hepático e/ou renal

Fixobim não foi estudado em doentes com compromisso hepático, pelo que se recomenda precaução nesta população (ver secção 4.4).

Fixobim não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) ou em doentes com acidose hiperclorémica. Uma vez que a substância ativa de Fixobim, a brinzolamida e os seus metabolitos são excretados predominantemente pelo rim, Fixobim é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Fixobim em crianças e adolescentes com idade entre 2 a 17 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Fixobim é contraindicado em recém-nascidos e crianças com menos de 2 anos de idade na diminuição da pressão intraocular elevada (PIO) com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular nos casos em que a monoterapia é insuficiente para a redução da PIO por razões de segurança (ver secção 4.3).

Modo de administração

Para uso oftálmico.

Os doentes devem ser instruídos para agitar bem o frasco antes de usar.

Quando se faz oclusão nasolacrimal e fecho das pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistémica é reduzida. Isto pode resultar numa diminuição dos efeitos secundários sistémicos e um aumento na atividade local (ver secção 4.4).

Para evitar a contaminação do conta-gotas ou da solução, devem ser tomadas as devidas precauções para que a ponta do conta-gotas não toque nas pálpebras, zonas circundantes ou outras superfícies. Os doentes devem ser instruídos a manter o frasco bem fechado quando não estiver em uso.

Fixobim pode ser tomado concomitantemente com outros medicamentos oftálmicos tópicos para reduzir a pressão intraocular. Se estiver a ser utilizado mais de um medicamento oftalmológico tópico, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade às sulfonamidas (ver secção 4.4).

Doentes a fazer terapêutica com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (ver secção 4.5).

Os doentes que tomam antidepressivos que afetem a transmissão noradrenérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos e mianserina) (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Doentes com acidose hiperclorémica.

Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 2 anos (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O medicamento não deve ser injetado. Os doentes devem ser instruídos para não engolir Fixobim.

Efeitos oculares

Fixobim não foi estudado em doentes com glaucoma de ângulo fechado e o seu uso não é recomendado nestes doentes.

O possível efeito da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em doentes com córneas comprometidas (particularmente em doentes com contagem diminuída de células endoteliais).

Não foram estudados, especificamente, doentes que utilizam lentes de contato pelo que é recomendado o uso com precaução de brinzolamida, uma vez que os inibidores da anidrase carbónica podem afetar a hidratação da córnea e ao usar lentes de contato pode haver risco aumentado para a córnea. É recomendada uma monitorização cuidadosa dos doentes com córneas comprometidas, tais como: doentes com Diabetes *mellitus* ou distrofias corneanas.

O tartarato de brimonidina pode causar reações alérgicas no olho. Se forem observadas reações alérgicas, o tratamento deve ser interrompido. Foram notificadas reações de hipersensibilidade ocular tardia com o tartarato de brimonidina, com alguns relatos associados a um aumento da PIO.

Os potenciais efeitos após a cessação do tratamento com Fixobim não foram estudados. Apesar da duração do efeito de redução de PIO para Fixobim não ter sido estudada, é esperado que o efeito de redução da PIO de brinzolamida possa durar 5-7 dias. O efeito de redução da pressão intraocular da brimonidina pode ser mais longo.

Efeitos sistémicos

Fixobim contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbónica e, embora administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. Com a administração tópica podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas medicamentosas atribuíveis às sulfonamidas, incluindo síndrome de Stevens- Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET). No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto às reações cutâneas. Caso se verifiquem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, Fixobim deve ser imediatamente retirado.

Cardiopatias

Após a administração de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão foram observadas pequenas reduções na pressão arterial em alguns doentes. Aconselha-se precaução ao utilizar medicamentos: tais como anti-hipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos concomitantemente com Fixobim ou em doentes com doença cardiovascular grave ou instável e não controlada (ver secção 4.5).

Fixobim deve ser usado com precaução em doentes com depressão, compromisso coronário ou cerebral, fenómeno de Raynaud, hipotensão ortostática ou tromboangeíte obliterante.

Distúrbios ácido/base

Desequilíbrios ácido-base têm sido relatados com inibidores da anidrase carbónica. Fixobim contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbónica, e, embora seja administrado topicamente, é absorvido a nível sistémico. Podem ser observados os mesmos tipos de reações adversas atribuíveis aos inibidores da anidrase carbónica orais (ou seja, distúrbios ácido-base) com a administração tópica (ver secção 4.5).

Fixobim deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de compromisso renal devido ao possível risco de acidose metabólica. Fixobim é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Fixobim não foi estudado em doentes com compromisso hepático; deve ser usado com precaução no tratamento destes doentes (ver secção 4.2).

Agilidade mental

Os inibidores da anidrase carbónica orais podem prejudicar a capacidade de realizar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação física em doentes idosos. Fixobim é absorvido sistemicamente e, estes efeitos podem, portanto, ocorrer com a administração tópica (ver secção 4.7).

População pediátrica

Ainda não foi estabelecida a segurança e eficácia de Fixobim em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos. Foram notificados sintomas de sobredosagem de brimonidina (incluindo perda de consciência, hipotensão, hipotonia, bradicardia, hipotermia, cianose e apneia) em recém-nascidos e crianças que receberam brimonidina colírio como parte do tratamento médico do glaucoma congénito. Fixobim é, portanto, contraindicado em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.3).

O tratamento de crianças com 2 anos ou mais (especialmente na faixa etária dos 2-7 ou com peso < 20 kg) não é recomendado, devido ao potencial para surgirem efeitos secundários relacionados com o sistema nervoso central (ver secção 4.9).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interação medicamentosa com Fixobim.

Fixobim está contraindicado em doentes tratados com inibidores da monoamina oxidase e doentes a fazer antidepressivos que afetem a transmissão noradrenérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos e mianserina) (ver secção 4.3). Os antidepressivos tricíclicos podem atenuar a resposta hipotensora ocular de Fixobim.

Aconselha-se precaução, devido à possibilidade de um efeito aditivo ou potenciador com depressores do SNC (álcool, barbitúricos, opiáceos, sedativos ou anestésicos).

Não existem dados sobre o nível de catecolaminas circulantes após a administração com Fixobim. No entanto, é aconselhável precaução em doentes a tomar medicamentos que possam afetar o metabolismo e a absorção de aminas em circulação (por exemplo, clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inibidores da recaptção da serotonina - norepinefrina).

Os agonistas alfa adrenérgicos (por exemplo, o tartarato de brimonidina), como classe, podem reduzir a pressão arterial. Após a administração de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão, foram observadas pequenas reduções na pressão arterial em alguns doentes.

Aconselha-se precaução ao utilizar medicamentos tais como antihipertensivos e/ou glicosídeos cardíacos, concomitantemente com Fixobim.

Aconselha-se precaução ao iniciar o tratamento (ou em casos de alteração da dose) concomitante com medicamentos sistémicos (independentemente da forma farmacêutica) que possam interagir com agonistas α -adrenérgicos ou interfiram com a sua atividade ou seja, agonistas ou antagonistas do recetor adrenérgico (por exemplo a isoprenalina e prazosina).

A brinzolamida é um inibidor da anidrase carbónica e, embora seja administrado topicamente, é absorvido sistemicamente. Foram relatados casos de desequilíbrios ácido-base com inibidores da anidrase carbónica. O potencial para interações deve ser considerado em doentes a utilizar Fixobim.

Há um potencial para um efeito aditivo sobre os efeitos sistémicos conhecidos da inibição da anidrase carbónica em doentes a utilizar um inibidor da anidrase carbónica por via oral e uma brinzolamida tópica. Não é recomendada a administração concomitante de inibidores da anidrase carbónica orais e Fixobim.

As isoenzimas do citocromo P-450 responsáveis pelo metabolismo da brinzolamida incluem o CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Espera-se que os inibidores do CYP3A4 tais como o cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir e troleandomicina inibam o metabolismo da brinzolamida pelo CYP3A4. Aconselha-se precaução se os inibidores do CYP3A4 forem administrados concomitantemente. No entanto, não é provável a acumulação de brinzolamida uma vez que a eliminação renal é a principal via de eliminação. A brinzolamida não é um inibidor das isoenzimas do citocromo P-450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem ou existem dados em quantidade limitada, sobre a utilização de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão em mulheres grávidas. A brinzolamida, após aplicação sistémica, não se mostrou teratogénica em ratos e coelhos (administração oral por sonda). Estudos em animais com brimonidina oral não indicam efeitos prejudiciais diretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Nos estudos com animais, a brimonidina atravessou a placenta e entrou na circulação numa extensão limitada (ver secção 5.3). Não é recomendada a utilização durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos anticoncecionais.

Amamentação

Desconhece-se se brinzolamida + brimonidina tópico é excretado no leite materno. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram que, após a administração oral, são excretados níveis reduzidos de brinzolamida no leite materno. Fixobim não deve ser usado por mulheres que estão a amamentar.

Fertilidade

Os dados não clínicos não mostram quaisquer efeitos da brinzolamida ou brimonidina na fertilidade.

Não existem dados sobre o efeito da administração tópica ocular de Fixobim na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Fixobim tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Fixobim pode causar tonturas, fadiga e/ou sonolência, que pode comprometer a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

A visão turva temporária ou outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se ocorrer uma turvação da visão no momento da instilação o doente deve aguardar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Inibidores da anidrase carbônica orais podem diminuir a capacidade dos idosos para executar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação motora (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis possíveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos envolvendo brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão administrado duas vezes ao dia as reações adversas mais comuns foram hiperémia ocular e reações alérgicas oculares que ocorrem em cerca de 6-7% dos doentes, e disgeusia (sabor amargo ou não habitual na boca após a instilação) que ocorre em cerca de 3% dos doentes.

Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas que se seguem foram reportadas durante estudos clínicos com duas doses diárias de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão e durante os estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com os componentes individuais brinzolamida e brimonidina. Estas encontram-se classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada um grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por Sistema de Órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	Pouco frequentes: nasofaringite ² , faringite ² , sinusite ² Desconhecidos: rinite ²
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes: diminuição dos glóbulos vermelhos ² , aumento do cloreto no sangue ²
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: hipersensibilidade ³
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes: apatia ² , depressão ^{2,3} , comportamento depressivo ² , insónia ¹ , diminuição da libido ² , pesadelos ² , nervosismo ²
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: sonolência ¹ , tonturas ³ , disgeusia ¹ Pouco frequentes: dor de cabeça ¹ , disfunção motora ² , amnésia ² , dificuldades memória ² , parestesia ²

	Muito raras: síncope ³ Desconhecido: tremor ² , hipoestesia ² , ageusia ²
Afeções oculares	Frequentes: alergia ocular ¹ , queratite ¹ , dor ocular ¹ , desconforto ocular ¹ , visão turva ¹ , visão anormal ³ , hiperemia ocular ¹ , branqueamento da conjuntiva ³ Pouco frequentes: erosão da córnea ¹ , edema da córnea ² , blefarite ¹ , depósitos da córnea (precipitados queráticos) ¹ , distúrbios da conjuntiva (papilas), fotofobia ¹ , fotopsia ² , inchaço ocular ² , edema da pálpebra ¹ , edema da conjuntiva ¹ , olho seco ¹ , descarga ocular ¹ , acuidade visual reduzida ² , aumento do lacrimejo, pterígio ² , eritema da pálpebra ¹ , meibomianite ² , diplopia ² , brilho intenso ² , hipoestesia do olho ² , pigmentação da esclera ² , quisto subconjuntival ² , sensação anormal no olho ¹ , astenopia ¹ Muito raras: uveíte ³ , miose ³ Desconhecido: distúrbios visuais ² , madarose ²
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes: vertigem ¹ , zumbidos ²
Cardiopatias	Pouco frequentes: dor cardiorrespiratória ² , angina de peito ² , arritmia ³ , palpitações ^{2,3} , ritmo cardíaco irregular ² , bradicárdia ^{2,3} , taquicárdia ³
Vasculopatias	Pouco frequentes: hipotensão ¹ Muito raras: hipertensão ³
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes: dispneia ² , hiperatividade bronquial ² , dor faringolaríngea ² , garganta seca ¹ , tosse ² , hemorragia nasal ² , congestão do trato respiratório superior ² , congestão nasal ¹ , rinorreia ² , irritação da garganta ² , secreção nasal ¹ , gotejamento pós-nasal ¹ , espirros ² Desconhecido: asma ²
Doenças gastrointestinais	Frequentes: boca seca ¹ Pouco frequentes: dispepsia ¹ , esofagite ² , desconforto abdominal ¹ , diarreia ² , vômitos ² , náuseas ² , movimentos abdominais frequentes ² , flatulência ² , hipoestesia oral ² , parestesia oral ¹
Afeções hepatobiliares	Desconhecido: teste da função hepática anormal ²
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes: dermatite de contacto ¹ , urticária ² , erupção cutânea ² , erupção cutânea maculo-papular ² , prurido generalizado ² , alopecia ² , tensão da pele ² Desconhecido: síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4), edema da face ³ , dermatite ^{2,3} , eritema ^{2,3}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes: Dor nas costas ² , espasmos musculares ² , mialgia ² Desconhecido: artralgia ² , dores nas extremidades ²
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes: Dor renal ² Desconhecido: polaquíúria ²
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido: Disfunção erétil ²
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes: dor ² , desconforto no peito ² , sentimento anormal ² , sentimento de agitação ² , irritabilidade ² , resíduo medicamentoso ¹ Desconhecido: dor no peito ² , edema periférico ^{2,3}
¹ reações adversas observadas com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão ² reações adversas adicionais observadas com monoterapia com brinzolamida ³ reações adversas adicionais observadas com monoterapia com brimonidina	

Descrição das reações adversas seleccionadas

A disgeusia foi a reação adversa sistémica mais comum associada ao uso de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão (3,4%). É provável que seja causada pela passagem do colírio na nasofaringe, pelo canal lacrimal e é atribuído principalmente à brinzolamida componente de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão. A oclusão nasolacrimal ou fechar suavemente as pálpebras após a instilação pode ajudar a reduzir a ocorrência deste efeito (ver secção 4.2).

Brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão contém brinzolamida que é uma sulfonamida inibidora da anidrase carbónica com absorção sistémica. Os efeitos gastrointestinais, do sistema nervoso, hematológicos, renais e efeitos metabólicos são geralmente associados aos inibidores da anidrase carbónica sistémicos. O mesmo tipo de reações adversas atribuídas aos inibidores da anidrase carbónica orais podem ocorrer com a administração tópica.

As reações adversas comumente associadas a um componente de Fixobim, a brimonidina, incluem o desenvolvimento de reações alérgicas oculares, fadiga e/ou sonolência e boca seca. O uso de brimonidina foi associado a diminuição reduzida da pressão arterial. Alguns doentes que utilizaram brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão tiveram diminuição da pressão arterial semelhante à observada com o uso de brimonidina em monoterapia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem com Fixobim o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As vias aéreas do doente devem ser mantidas.

Devido ao componente brinzolamida de Fixobim, pode ocorrer um desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos no sistema nervoso. Os níveis séricos de eletrólitos (particularmente potássio) e os níveis de pH do sangue devem ser monitorizados.

Há informações muito limitadas quanto à ingestão acidental de brimonidina, componente de Fixobim, em adultos. A única reação adversa reportada à data foi hipotensão. Foi relatado que o episódio hipotensor foi seguido por hipertensão.

Foram relatados casos de sobredosagem orais de outros alfa-2-agonistas que causaram sintomas tais como: hipotensão, astenia, vômitos, letargia, sedação, bradicardia, arritmias, miose, apneia, hipotonia, hipotermia, depressão respiratória e convulsões.

População pediátrica

Foram relatadas reações adversas graves com a ingestão inadvertida de brimonidina, componente de Fixobim pela população pediátrica. Os indivíduos apresentaram sintomas de depressão do SNC, coma temporário, ou baixo nível de consciência, letargia, sonolência, hipotonia, bradicardia, hipotermia, palidez, depressão respiratória e apneia, e admissão nos cuidados intensivos com intubação, se indicado. Foi relatado que todos os indivíduos tiveram uma recuperação completa, geralmente dentro de 6-24 horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.4.5. - Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma. Outros, código ATC: S01EC54.

Mecanismo de ação

Fixobim contém duas substâncias ativas: brinzolamida e tartarato de brimonidina. Estes dois componentes baixam a pressão intraocular (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto (GAA) e hipertensão ocular (HTO) por supressão da formação de humor aquoso a partir do processo ciliar do olho. Embora ambos, a brinzolamida e a brimonidina, baixem a PIO suprimindo a formação de humor aquoso, os seus mecanismos de ação são diferentes.

A brinzolamida atua através da inibição da enzima anidrase carbônica (CA-II) no epitélio ciliar que reduz a formação de íons bicarbonato com a subsequente redução no transporte de sódio e de fluidos através do epitélio ciliar, resultando na diminuição da formação de humor aquoso. A brimonidina, um agonista adrenérgico alfa-2, inibe a enzima adenilato-ciclase e suprime a formação de humor aquoso cAMP-dependente. Além disso, a administração da brimonidina resulta num aumento no fluxo uveoscleral.

Efeitos farmacodinâmicos

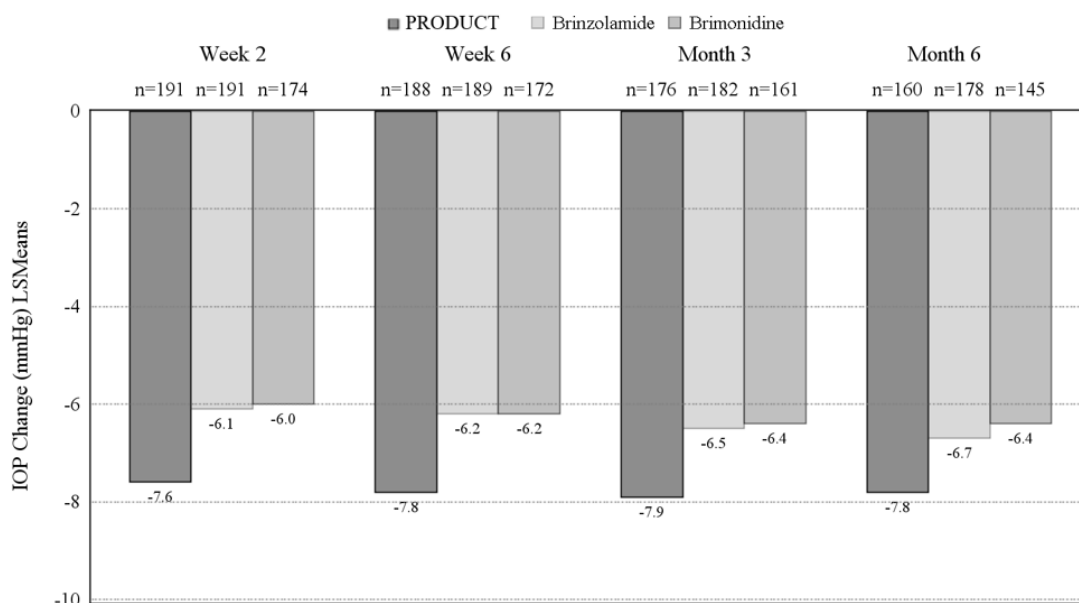
Eficácia e segurança clínicas

Monoterapia

Num estudo clínico a 6 meses, controlado, com contribuição de elementos, envolvendo 560 pacientes com glaucoma de ângulo aberto (incluindo pseudo-exfoliação ou dispersão do pigmento) e/ou hipertensão ocular, que, na opinião do investigador, não estavam suficientemente controlados em monoterapia ou já a utilizar múltiplos medicamentos para redução da PIO e que tiveram PIO diurna basal médio de 26 mmHg, o efeito de redução da PIO diurna média de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão duas vezes por dia foi de

aproximadamente 8 mmHg. Houve uma redução estatisticamente superior na PIO diurna média com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão comparativamente com brinzolamida 10 mg/ml de ou 2 mg/ml brimonidina administrado duas vezes por dia em todas as visitas ao longo do estudo (Figura 1).

Figura 1. Média diária (9 AM, 2 hrs, +7 hrs) PIO alteração do valor basal (mmHg) - Contribuição do estudo de elementos



^a Os mínimos quadrados derivam de um modelo estatístico, que derivam do ponto 9 AM valor basal de estrato PIO e medidas de PIO correlacionadas nos doentes.

Todas as diferenças de tratamento (brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão em comparação com componentes individuais) foram estatisticamente significativas com $p = 0,0001$ ou menos.

As reduções médias da PIO da baseline em cada momento e em cada visita foram maiores com Brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão (6-9 mmHg) do que com a monoterapia, quer com brinzolamida (5-7 mmHg) ou brimonidina (4-7 mmHg). A percentagem média de reduções da baseline com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão variou de 23 a 34%. A percentagem de doentes com uma medida de PIO inferior a 18 mmHg foi superior no grupo de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão do que no grupo de brinzolamida em 11 das 12 determinações durante o mês 6 e foram superiores no grupo de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão do que no grupo de brinzolamida em todas as 12 determinações durante o mês 6. No ponto + 2 h (o tempo correspondente ao pico de eficácia matinal) para a visita de eficácia primária no mês 3, a percentagem de doentes com PIO inferior a 18 mmHg foi de 68,8% no grupo brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão, 42,3% no grupo da brinzolamida, e 44,0% no grupo da brimonidina.

Num estudo clínico de não inferioridade a 6 meses, controlado, com 890 doentes com glaucoma de ângulo aberto (incluindo pseudo-exfoliação ou componente de dispersão do pigmento) e/ou hipertensão ocular, que, na opinião do investigador, não estavam suficientemente controlados em monoterapia ou já a fazer múltiplos medicamentos para redução da PIO, e que tiveram PIO diurna basal média de 26-27 mmHg, foi demonstrada a não-inferioridade do brinzolamida +

brimonidina colírio, suspensão comparativamente à brinzolamida 10 mg/ml + brimonidina 2 mg/ml utilizada concomitantemente, em todas as visitas ao longo do estudo em relação à redução média da PIO diurna da baseline (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação da alteração da PIO média diurna (mmHg) do valor basal – Estudo de não inferioridade

Visita	Brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão Média ^a	Brinzolamida + Brimonidina Média ^a	Diferença média Média ^a (95% CI)
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 mínimos quadrados derivam de um modelo estatístico do estudo, 9AM valor basal de estrato PIO e medidas de PIO correlacionadas nos doentes.			

As reduções da PIO média da linha de base em cada momento em cada visita com os componentes individuais administrados concomitantemente ou com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão foram semelhantes (7 a 10 mmHg). A média percentual de reduções da PIO basal com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão variou de 25 a 37%. A percentagem de doentes com uma medida da PIO menor que 18 mmHg foram similares ao longo das visitas para o mesmo ponto no tempo durante o Mês 6 nos grupos de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão e brinzolamida + brimonidina.

No ponto + 2 h (o ponto correspondente ao pico de eficácia matinal) para a visita de eficácia primária na visita do Mês 3, a percentagem de doentes com uma PIO menor que 18 mmHg foi de 71,6% em ambos os grupos do estudo.

Terapêutica complementar

Os dados clínicos da utilização de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão com análogos das prostaglandinas (PGA) também mostraram eficácia superior de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão + PGA na redução da PIO, em comparação com PGA isoladamente. No estudo CQVJ499A2401, brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão + PGA (i.e. travoprost, latanoprost ou bimatoprost) demonstraram eficácia superior na redução da PIO desde a baseline, em comparação com Veículo + PGA após 6 semanas de tratamento, com diferenças entre tratamentos na alteração média ajustada desde a baseline na PIO diurna de -3,44 mmHg (IC 95%, -4,2; -2,7; valor p <0,001).

Os dados clínicos da utilização de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão com associação de dose fixa de travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) também mostrou eficácia superior de brinzolamida + brimonidina + travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) na redução da PIO, em comparação com o travoprost-maleato de timolol isoladamente. No estudo CQVJ499A2402, brinzolamida + brimonidina + travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) demonstrou eficácia superior na redução da PIO desde a baseline, em comparação com Veículo + travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) após 6 semanas de tratamento, com diferenças entre tratamentos na alteração média ajustada desde a baseline na PIO diurna de -2,15 mmHg (IC 95%, -2,8; -1,5; valor p <0,001).

O perfil de segurança de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão em terapêutica complementar foi semelhante ao observado com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão em monoterapia.

Não existem dados de eficácia e segurança para terapêutica complementar para além de 6 semanas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de glaucoma e hipertensão ocular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A brinzolamida é absorvida através da córnea após a administração ocular tópica. A substância é também absorvida pela circulação sistémica onde se liga fortemente à anidrase carbónica nos glóbulos vermelhos (GVs). As concentrações plasmáticas são muito baixas. A semivida de eliminação total no sangue é prolongada (> 100 dias) em seres humanos, devido à ligação com a anidrase carbónica GVs.

A brimonidina é rapidamente absorvida no olho após a administração tópica. Nos coelhos, as concentrações máximas oculares foram alcançadas em menos de uma hora, na maioria dos casos. As concentrações plasmáticas máximas humanas são < 1 ng/ml e alcançadas em < 1 hora. Os níveis plasmáticos diminuem com uma semivida de cerca de 2-3 horas. Não ocorre acumulação durante a administração crónica.

Num estudo clínico ocular tópico que comparou a farmacocinética sistémica de brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão administrado duas a três vezes ao dia com a brinzolamida e brimonidina administradas individualmente seguindo as mesmas duas posologias, a farmacocinética em estado estacionário da concentração de sangue total da brinzolamida e N-desetilbrinzolamida foi semelhante entre o produto combinado e a brinzolamida administrada sozinha. Da mesma forma, a farmacocinética em estado estacionário da brimonidina da combinação foi semelhante à observada com a brimonidina administrada sozinha com a exceção do grupo de tratamento que fazia brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão duas vezes ao dia, para o qual a AUC₀₋₁₂ horas foi cerca de 25% abaixo da brimonidina sozinha administrada duas vezes ao dia.

Distribuição

Estudos em coelhos mostraram que as concentrações máximas oculares de brinzolamida após administração tópica estão nos tecidos anteriores tais como a córnea, conjuntiva, humor aquoso e corpo ciliar da íris. A retenção nos tecidos oculares é prolongada devido à ligação à anidrase carbónica. A brinzolamida está moderadamente (60%) ligada às proteínas plasmáticas humanas.

A brimonidina tem afinidade para tecidos oculares pigmentados, particularmente para o corpo ciliar da íris, devido às suas propriedades de ligação da melanina. No entanto, os dados clínicos

e não clínicos de segurança mostram que é bem tolerado e seguro durante a administração crónica.

Biotransformação

A brinzolamida é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 hepáticas, especificamente a CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Os metabolitos primários são a N-desetilbrinzolamida seguidos dos metabolitos N-desmetoxipropil e O-desmetil, bem como um análogo do ácido N-propiónico formado por oxidação da cadeia lateral de N-propil do O-desmetil da brinzolamida. A brinzolamida e o N-desetilbrinzolamida não inibem as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações pelo menos 100 vezes acima dos níveis sistémicos máximos.

A brimonidina é metabolizada extensivamente pela aldeído-oxidase hepática com formação dos principais metabolitos a 2-oxobrimonidina 3-oxobrimonidina e 2,3-dioxobrimonidine. Também é observada a clivagem oxidativa do anel imidazólico a 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina.

Eliminação

A brinzolamida é principalmente eliminada inalterada na urina. Nos seres humanos, a brinzolamida e a N-desetilbrinzolamida urinárias representam 60 e 6% da dose, respetivamente. Dados em ratos mostraram alguma excreção biliar (cerca de 30%), principalmente como metabolitos.

A brimonidina é eliminada inalterada na urina. Em ratos e macacos, os metabolitos urinários representaram 60 a 75% das doses orais ou intravenosas.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética da brinzolamida é inerentemente não linear devido à saturação de ligação à anidrase carbónica no sangue total e vários tecidos. O estado estacionário não aumenta a exposição de uma forma proporcional à dose.

Em contraste, a brimonidina tem uma farmacocinética linear no intervalo de dose terapêutica clínica.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Fixobim é indicado para ação local no olho. A avaliação da exposição ocular a doses eficazes não é viável. Não foi estabelecida a relação farmacocinética/farmacodinâmica em humanos para a redução da PIO.

Outras populações especiais

Não foram efetuados estudos para determinar os efeitos da idade, raça e compromisso renal ou hepático com brinzolamida + brimonidina colírio, suspensão. Um estudo de brinzolamida em Japoneses versus indivíduos não Japoneses mostrou uma farmacocinética sistémica semelhante entre os dois grupos. Num estudo de brinzolamida em indivíduos com compromisso renal demonstrou-se um aumento médio de 1,6 para 2,8 vezes na exposição sistémica à brinzolamida e N-desetilbrinzolamida entre indivíduos normais e com compromisso renal. Este aumento no estado estacionário de concentrações nos glóbulos vermelhos (GVs) e material relacionado com substância não inibiu a atividade da anidrase carbónica nos glóbulos vermelhos para níveis

associados a efeitos secundários sistémicos. No entanto, o produto de combinação não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/minuto).

Os valores da C_{max} , AUC e semivida da brimonidina são similares em idosos (> 65 anos de idade) em comparação com indivíduos jovens adultos. Os efeitos de compromisso renal e hepático na farmacocinética sistémica de brimonidina não foram avaliadas. Dada a baixa exposição sistémica à brimonidina tópica após administração tópica ocular, espera-se mudanças na exposição no plasma não seria clinicamente relevante.

População pediátrica

A farmacocinética sistémica de brinzolamida e brimonidina, isolada ou em combinação, em doentes pediátricos não foram estudadas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Brinzolamida

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Efeitos em estudos de toxicidade reprodutiva não clínicos e estudos de desenvolvimento de toxicidade foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso da exposição máxima humana, indicando pouca relevância para a utilização clínica. Em coelhos, doses de brinzolamida oral, matematicamente tóxicas, até 6 mg/kg/dia (261 vezes a dose clínica diária recomendada de 23 mg/kg/dia) não revelaram qualquer efeito sobre o desenvolvimento fetal. Nos ratos as doses de 18 mg/kg/dia (783 vezes a dose clínica diária recomendada), mas não de 6 mg/kg/dia resultou numa redução ligeira da ossificação do crânio e esterno dos fetos. Estes resultados foram associados com acidose metabólica com diminuição de peso corporal nas fêmeas e pesos fetais reduzidos. Foram observadas reduções de peso dos fetos relacionado com doses de 2 a 18 mg/kg/dia. Durante o aleitamento, o nível sem efeitos adversos na descendência foi de 5 mg/kg/dia.

Brimonidina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

Carbómero 974P

Edetato dissódico

Cloreto de sódio

Tiloxapol

Hidróxido de sódio (E 524) e/ou Ácido clorídrico (E 507) (para ajuste de pH)

Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

8 semanas após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco estéril de LDPE, com conta-gotas de HDPE e uma tampa de LDPE, contendo 10 ml de suspensão.

Embalagem com 1, 2 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.

Estrada Consiglieri Pedroso, nº 69-B, Queluz de Baixo

2730-055 - Barcarena

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº XXXXXXXX no INFARMED, I.P.- 1 unidade, 10 ml, LPDE

Registo nº XXXXXXXX no INFARMED, I.P.- 2 unidades, 10 ml, LPDE

Registo nº XXXXXXXX no INFARMED, I.P.- 3 unidades, 10 ml, LPDE

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO