

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber, suspension

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat svarende til 1,3 mg brimonidin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml suspension indeholder 0,03 mg benzalkoniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Øjendråber, suspension (øjendråber).

En hvid til råhvid ensartet suspension, pH ca. 6,5.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Nedsættelse af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos voksne patienter med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, for hvem monoterapi giver utilstrækkelig reduktion af IOP (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

#### Anvendelse til voksne inklusive ældre personer

Den anbefalede dosis er 1 dråbe SIMBRINZA appliceret i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

#### Glemte doser

Hvis en dosis bliver glemt, skal behandlingen fortsætte med næste dosis som planlagt.

#### Nedsat lever- og/eller nyrefunktion

SIMBRINZA er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og det anbefales derfor at udvise forsigtighed i denne population (se pkt. 4.4).

SIMBRINZA er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (creatinin-clearance <30 ml/min) eller hos patienter med hyperkloræmisk acidose. Brinzolamid-komponenten i SIMBRINZA og dennes metabolit udskilles overvejende renalt, hvorfor SIMBRINZA er kontraindiceret hos denne patientgruppe (se pkt. 4.3).

#### Pædiatrisk population

SIMBRINZAs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 2 til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

SIMBRINZA er kontraindiceret til nyfødte og spædbørn under 2 år ved nedsættelse af forhøjet intraokulært tryk (IOP) med åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, for hvem monoterapi giver utilstrækkelig reduktion af IOP, da der er sikkerhedsanliggender (se pkt. 4.3).

## Administration

Til okulær brug.

Patienterne skal instrueres i at ryste flasken grundigt inden brug.

Systemisk absorption reduceres, når der anvendes nasolakrimal okklusion og øjet lukkes i 2 minutter. Dette kan nedsætte forekomsten af systemiske bivirkninger og give en øget lokal aktivitet (se pkt. 4.4.).

For at undgå kontaminering af dråbespidsen og suspensionen skal man være opmærksom på ikke at berøre øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken. Patienterne skal instrueres i at lukke flasken tæt efter brug.

SIMBRINZA kan anvendes samtidig med andre topikale øjenpræparater til at sænke intraokulært tryk. Hvis der bruges mere end ét topikalt øjenpræparat, skal der være mindst 5 minutters interval imellem instillation af de enkelte præparater.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Overfølsomhed over for sulfonamider (se pkt. 4.4).

Patienter, der får monoaminoxidase- (MAO) hæmmere (se pkt. 4.5).

Patienter, der får antidepressiva, som påvirker den noradrenerge transmission (f.eks. tricykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.5).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Patienter med hyperkloræmisk acidose.

Nyfødte og spædbørn under 2 år (se pkt. 4.4.).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lægemidlet må ikke injiceres. Patienterne skal instrueres i ikke at indtage SIMBRINZA oralt.

#### Okulære virkninger

SIMBRINZA er ikke undersøgt hos patienter med snævervinklet glaukom, og det bør ikke anvendes til disse patienter.

Den mulige virkning af brinzolamid på korneal endotelfunktion er ikke blevet undersøgt hos patienter med kompromitteret cornea (især hos patienter med lavt endotel celletal). Patienter med kontaktlinser er ikke specifikt blevet undersøgt, og det anbefales, at disse patienter monitoreres omhyggeligt ved brug af brinzolamid, da karboanhydrasehæmmere kan påvirke væsketilførslen til cornea, og brug af kontaktlinser kan øge risikoen for cornea (se nedenfor under "Benzalkoniumchlorid" for yderligere instruktioner vedrørende brug af kontaktlinser). Det anbefales, at patienter med skadet cornea, herunder patienter med diabetes mellitus eller cornea-dystrofi, monitoreres omhyggeligt.

Brimonidintartrat kan medføre okulære overfølsomhedsreaktioner. Hvis der observeres allergiske reaktioner, skal behandlingen seponeres. Forsinkede okulære overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret med brimonidintartrat, hvoraf nogle er blevet rapporteret til at være forbundne med en stigning i IOP.

Den potentielle virkning efter seponering af behandling med SIMBRINZA er ikke blevet undersøgt. Varigheden af den IOP-sænkende virkning af SIMBRINZA er ikke blevet undersøgt, men den IOP-sænkende virkning af brinzolamid forventes at vare 5-7 dage. Den IOP-sænkende virkning af brimonidin kan vare længere.

## Systemiske virkninger

SIMBRINZA indeholder brinzolamid, der er et sulfonamid, som hæmmer karboanhydrase, og selvom det administreres topikalt, absorberes det systemisk. Samme type bivirkninger, som tilskrives sulfonamider, kan optræde ved topikal administration, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Såfremt der opstår tegn på eller tilfælde af alvorlige bivirkninger eller overfølsomhedsreaktioner, skal SIMBRINZA straks seponeres.

## Hjerte

Efter administration af SIMBRINZA blev der observeret et mindre fald i blodtrykket hos nogle patienter. Forsigtighed tilrådes, når der anvendes lægemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med SIMBRINZA eller til patienter med alvorlig eller ustabil og ukontrolleret kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.5).

SIMBRINZA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med depression, cerebral- eller koronarinsufficiens, Raynauds syndrom, ortostatisk hypotension eller tromboangiitis obliterans.

## Syrebaseforstyrrelser

Der er rapporteret om syrebaseforstyrrelser ved brug af orale karboanhydrasehæmmere. SIMBRINZA indeholder brinzolamid, en karboanhydrasehæmmer, der selvom det administreres topikalt, absorberes systemisk. De samme typer bivirkninger, der kan skyldes orale karboanhydrasehæmmere (dvs. syrebaseforstyrrelser), kan opstå efter topikal administration (se pkt. 4.5).

SIMBRINZA bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for nedsat nyrefunktion, da der er risiko for metabolisk acidose. SIMBRINZA er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

## Nedsat leverfunktion

SIMBRINZA øjendråber er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.2).

## Mental årvågenhed

Hos ældre patienter kan orale karboanhydrasehæmmere forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination. SIMBRINZA absorberes systemisk, og dette kan derfor forekomme ved topikal administration (se pkt. 4.7).

## Pædiatrisk population

SIMBRINZAs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 2 til 17 år er ikke klarlagt. Symptomer på brimonidin-overdosis (herunder bevidstløshed, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apnø) er rapporteret hos nyfødte og spædbørn, der har fået brimonidin-øjendråber, som en del af en medicinsk behandling for medfødt glaukom. SIMBRINZA er derfor kontraindiceret hos børn under 2 år (se pkt. 4.3).

Behandling af børn fra 2 år og opefter (især børn i alderen 2-7 år og/eller med en kropsvægt på <20 kg) anbefales ikke, idet der er risiko for bivirkninger, der påvirker centralnervesystemet (se pkt. 4.9).

## Benzalkoniumchlorid

SIMBRINZA indeholder benzalkoniumchlorid, der kan medføre øjenirritation og misfarvning af bløde kontaktlinser. Kontakt med bløde kontaktlinser skal undgås. Patienter skal instrueres i at fjerne kontaktlinser, før applikation af SIMBRINZA og vente i mindst 15 minutter, før linserne sættes i igen.

Det er rapporteret, at benzalkoniumchlorid kan medføre øjenirritation og give symptomer på tørre øjne og det kan påvirke tårefilmen og hornhindens overflade. Det skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor hornhinden kan være beskadiget. Patienter bør monitoreres i tilfælde af langvarig anvendelse.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med SIMBRINZA.

SIMBRINZA er kontraindiceret hos patienter, der behandles med monoaminoxidasehæmmere og hos patienter på antidepressiva, som påvirker den noradrenerge transmission (f.eks. tricykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.3). Tricykliske antidepressiva kan sløre SIMBRINZAs okulære hypotensive respons.

Forsigtighed tilrådes pga. muligheden for en additiv eller forstærkende effekt ved brug af CNS-depressiva (f.eks. alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anæstetika).

Der findes ingen data om koncentrationen af cirkulerende catecholaminer efter administration af SIMBRINZA. Det anbefales imidlertid at udvise forsigtighed hos patienter, der tager lægemidler, som kan påvirke metabolismen og optagelsen af cirkulerende aminer (f.eks. klorpromazin og methylphenidat, reserpin, serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere).

Alfa-adrenerge agonister (f.eks. brimonidintartrat) som klasse kan nedsætte puls og blodtryk. Efter administration af SIMBRINZA blev der observeret et mindre fald i blodtrykket hos nogle patienter. Forsigtighed tilrådes, når der anvendes lægemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med SIMBRINZA.

Forsigtighed tilrådes ved indledende behandling (eller ændring af dosis) samtidigt med et systemisk lægemiddel (uanset dets farmaceutiske form), som kan interagere med  $\alpha$ -adrenerge agonister eller interferere med deres aktivitet, dvs. agonister eller antagonist fra den adrenerge receptor (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid er en karboanhydrasehæmmer, der selvom den administreres topikalt, absorberes systemisk. Der er rapporteret om syrebaseforstyrrelser ved brug af orale karboanhydrasehæmmere. Risikoen for interaktioner skal overvejes hos patienter ved brug af SIMBRINZA.

Der er en mulig additiv effekt af den kendte systemiske effekt af karboanhydrasehæmmere hos patienter, som både behandles med en oral karboanhydrasehæmmer og brinzolamid administreret topikalt. Samtidig behandling med SIMBRINZA øjendråber og orale karboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

De cytokrom P450-isozymer, der er ansvarlige for metabolismen af brinzolamid, omfatter CYP3A4 (hovedsagelig), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Man kan forvente, at CYP3A4-inhibitorer som ketokonazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir og troleandomycin kan hæmme metabolismen af brinzolamid via CYP3A4. Hvis CYP3A4-inhibitorer gives samtidig med brinzolamid, bør man være forsigtig. Akkumulering af brinzolamid er usandsynlig, da dette hovedsagelig udskilles renalt. Brinzolamid hæmmer ikke cytokrom P450-isozymer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af SIMBRINZA til gravide kvinder. Brinzolamid var ikke teratogent i rotter og kaniner, efter systemisk administration (oral dosering via sonde). Dyrestudier med oral brimonidin indikerer ikke direkte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Resultater fra dyrestudier indikerer, at brimonidin passerer placenta og går over i det føtale kredsløb i begrænset omfang (se afsnit 5.3). SIMBRINZA bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

### Amning

Det er ukendt, om SIMBRINZA udskilles i human mælk efter topikal administration. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra studier i dyr viser, at brinzolamid udskilles i mælk i minimale mængder efter oral administration. Oralt administreret brimonidin udskilles i human mælk. SIMBRINZA bør ikke anvendes af ammende kvinder.

### Fertilitet

Prækliniske data viser ingen effekt af brinzolamid eller brimonidin på fertiliteten. Der findes ingen tilgængelige data vedrørende topikal, okulær administration af SIMBRINZA og dets påvirkning af fertiliteten hos mennesker.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

SIMBRINZA påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

SIMBRINZA kan forårsage svimmelhed, træthed og/eller døsigthed, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Midlertidigt sløret syn eller andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn i forbindelse med drypning, skal patienten vente med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil synet er klart igen.

Hos ældre patienter kan orale karboanhydrasehæmmere forringe evnen til at udføre opgaver, der kræver mental årvågenhed og/eller fysisk koordination (se pkt. 4.4).

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg med SIMBRINZA doseret to gange dagligt var de hyppigste bivirkninger okulær hyperæmi og okulære overfølsomhedsreaktioner, som optrådte hos ca. 6-7 % af patienterne, og dysgeusi (en bitter eller usædvanlig smag i munden efter inddrypning), som optrådte hos ca. 3 % af patienterne.

### Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger blev rapporteret under kliniske studier med SIMBRINZA doseret to gange dagligt, samt i kliniske studier med og ved overvågning efter markedsføring af de enkelte komponenter brinzolamid og brimonidin. De er klassificeret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $>1/100$  til  $<1/10$ ), ikke almindelig ( $>1/1\ 000$  til  $\leq 1/100$ ), sjældnen ( $>1/10\ 000$  til  $\leq 1/1\ 000$ ), meget sjældnen ( $\leq 1/10\ 000$ ), eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig: nasopharyngitis <sup>2</sup> , faryngitis <sup>2</sup> , sinusitis <sup>2</sup> Ikke kendt: rinitis <sup>2</sup>
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig: nedsat antal røde blodlegemer <sup>2</sup> , øget koncentration af chlorid i blodet <sup>2</sup>
Immunsystemet	Ikke almindelig: overfølsomhed <sup>3</sup>
Psykiske lidelser	Ikke almindelig: apati <sup>2</sup> , depression <sup>2,3</sup> , nedtrykthed <sup>2</sup> , insomni <sup>1</sup> , nedsat libido <sup>2</sup> , mareridt <sup>2</sup> , nervøsitet <sup>2</sup>
Nervesystemet	Almindelig: somnolens <sup>1</sup> , svimmelhed <sup>3</sup> , dysgeusi <sup>1</sup> Ikke almindelig: hovedpine <sup>1</sup> , motorisk dysfunktion <sup>2</sup> , hukommelsestab <sup>2</sup> , nedsat hukommelse <sup>2</sup> , paræstesi <sup>2</sup> Meget sjælden: synkope <sup>3</sup> Ikke kendt: tremor <sup>2</sup> , hypæstesi <sup>2</sup> , ageusi <sup>2</sup>
Øjne	Almindelig: øjenallergi <sup>1</sup> , keratitis <sup>1</sup> , øjensmerte <sup>1</sup> , okulært ubehag <sup>1</sup> , sløret syn <sup>1</sup> , unormalt syn <sup>3</sup> , okulær hyperæmi <sup>1</sup> , konjunktival blegthed <sup>3</sup> Ikke almindelig: hornhindeerosion <sup>1</sup> , ødem i hornhinden <sup>2</sup> , blefaritis <sup>1</sup> , aflejringer i cornea (keratiske udfældninger) <sup>1</sup> , konjunktival sygdom (papiller) <sup>1</sup> , fotofobi <sup>1</sup> , fotopsi <sup>2</sup> , hævelse af øjet <sup>2</sup> , øjenlågsoedem <sup>1</sup> , konjunktival ødem <sup>1</sup> , tørre øjne <sup>1</sup> , sekret fra øjet <sup>1</sup> , nedsat synsskarphed <sup>2</sup> , øget tåreflåd <sup>1</sup> , pterygium <sup>2</sup> , øjenlågseryttem <sup>1</sup> , meibomianitis <sup>2</sup> , diplopi <sup>2</sup> , blænding <sup>2</sup> , hypæstesi i øjet <sup>2</sup> , pigmentering af sclera <sup>2</sup> , subkonjunktival cyste <sup>2</sup> , unormal fornemmelse i øjet <sup>1</sup> , astenopi <sup>1</sup> Meget sjælden: uveitis <sup>3</sup> , miose <sup>3</sup> Ikke kendt: synsforstyrrelser <sup>2</sup> , madarose <sup>2</sup>
Øre og labyrint	Ikke almindelig: vertigo <sup>1</sup> , tinnitus <sup>2</sup>
Hjerte	Ikke almindelig: hjerte- og åndedrætsbesvær <sup>2</sup> , angina pectoris <sup>2</sup> , arytm <sup>3</sup> , palpitationer <sup>2,3</sup> , uregelmæssig puls <sup>2</sup> , bradykardi <sup>2,3</sup> , takykardi <sup>3</sup>
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig: hypotension <sup>1</sup> Meget sjælden: hypertension <sup>3</sup>
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig: dyspnø <sup>2</sup> , bronkial hyperaktivitet <sup>2</sup> , faryngeale smerter <sup>2</sup> , tørhed i halsen <sup>1</sup> , hoste <sup>2</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , kongestion af de øvre luftveje <sup>2</sup> , tilstoppet næse <sup>1</sup> , rhinoré <sup>2</sup> , halsirritation <sup>2</sup> , tørhed i næsen <sup>1</sup> , postnasal dryp <sup>1</sup> , nysen <sup>2</sup> Ikke kendt: astma <sup>2</sup>
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: mundtørhed <sup>1</sup> Ikke almindelig: dyspepsi <sup>1</sup> , øsofagit <sup>2</sup> , abdominalt ubehag <sup>1</sup> , diarré <sup>2</sup> , opkastning <sup>2</sup> , kvalme <sup>2</sup> , hyppig afføring <sup>2</sup> , flatulens <sup>2</sup> , oral hypoæstesi <sup>2</sup> , oral paræstesi <sup>1</sup>
Lever og galdeveje	Ikke kendt: unormale leverfunktionsprøver <sup>2</sup>
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig: kontaktdermatit <sup>1</sup> , urticaria <sup>2</sup> , udslæt <sup>2</sup> , makulo-papuløst udslæt <sup>2</sup> , generaliseret kløe <sup>2</sup> , alopeci <sup>2</sup> , stramhed i huden <sup>2</sup> Ikke kendt: Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4), ødem i ansigtet <sup>3</sup> , dermatitis <sup>2,3</sup> , erytem <sup>2,3</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig: rygsmerter <sup>2</sup> , muskelkramper <sup>2</sup> , myalgi <sup>2</sup> Ikke kendt: artralgi <sup>2</sup> , smerte i ekstremiteter <sup>2</sup>
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig: nyresmerter <sup>2</sup> Ikke kendt: pollakisuri <sup>2</sup>
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig: erektil dysfunktion <sup>2</sup>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig: smerte <sup>2</sup> , trykken for brystet <sup>2</sup> , unormal fornemmelse <sup>2</sup> , nervøsitet <sup>2</sup> , irritabilitet <sup>2</sup> , overskydende medicin <sup>1</sup> Ikke kendt: brystmerter <sup>2</sup> , perifert ødem <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup> bivirkning observeret med SIMBRINZA	
<sup>2</sup> yderligere bivirkning observeret med brinzolamid-monoterapi	
<sup>3</sup> yderligere bivirkning observeret med brimonidin-monoterapi	

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dysgeusi var den hyppigst forekommende systemiske bivirkning forbundet med behandling med SIMBRINZA (3,4 %). Dysgeusi er sandsynligvis forårsaget af passage af øjendråberne til nasopharynx via den nasolakrimale kanal og skyldes hovedsagligt brinzolamid-komponenten i SIMBRINZA. Nasolakrimal okklusion eller rolig lukning af øjnene efter inddrypning kan reducere forekomsten af denne bivirkning (se afsnit 4.2).

SIMBRINZA indeholder brinzolamid, som er et sulfonamid, der hæmmer karboanhydrase, og som absorberes systemisk. De gastrointestinale, centralnervesystemiske, hæmatologiske, renale og metaboliske virkninger er normalt associeret med brugen af systemiske karboanhydrasehæmmere. De samme typer bivirkninger, som skyldes orale karboanhydrasehæmmere, kan opstå efter topikal administration.

Bivirkninger, der almindeligvis er forbundet med brimonidin-komponenten fra SIMBRINZA omfatter udvikling af okulære overfølsomhedsreaktioner, træthed og/eller døsighed og tør mund. Brugen af brimonidin er blevet forbundet med minimale blodtryksfald. Nogle patienter, som modtog en dosis SIMBRINZA, oplevede fald i blodtrykket, som svarede til det, der blev observeret for brimonidin givet som monoterapi.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering med SIMBRINZA bør behandlingen være symptomatisk og understøttende. Patientens luftveje skal holdes åbne.

Som følge af brinzolamid-komponenten i SIMBRINZA kan der forekomme forstyrrelse i elektrolytbalancen, udvikling af en acidotisk tilstand og mulig påvirkning af nervesystemet. Serum-elektrolytniveauer (især kalium) og blodets pH-niveau skal monitoreres.

Der er meget begrænset information vedrørende utilsigtet indtagelse af brimonidin-komponenten fra SIMBRINZA i voksne. Den eneste indberettede bivirkning til dato var hypotension. Det blev rapporteret, at den hypotensive episode blev efterfulgt af rebound-hypertension.

Orale overdoser af andre alfa-2-agonister er rapporteret til at medføre symptomer som hypotension, asteni, opkastning, letargi, sedation, bradykardi, arytmie, miose, apnø, hypotoni, hypotermi, respirationsdepression og kramper.

## Pædiatrisk population

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger hos pædiatriske patienter efter utilsigtet indtagelse af brimonidin-komponenten i SIMBRINZA. Patienterne, oplevede symptomer på CNS-depression, typisk midlertidig koma eller lavt bevidsthedsniveau, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blegthed, respirationsdepression og apnø, og behov for indlæggelse på intensiv afdeling med eventuel intubation. Det blev rapporteret, at alle patienter kom sig fuldstændigt, som regel inden for 6-24 timer.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske lægemidler, antiglaukommiddel og miotika, ATC-kode: S01EC54

#### Virkningsmekanisme

SIMBRINZA indeholder 2 aktive indholdsstoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. Disse to komponenter sænker det intraokulære tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom (OAG) og okulær hypertension (OHT) ved at undertrykke dannelsen af kammervæske fra den ciliære proces i øjet. Selvom både brinzolamid og brimonidin sænker IOP ved at undertrykke dannelsen af kammervæske, er deres virkemekanismer forskellige.

Brinzolamid virker ved at hæmme enzymet karboanhydrase (CA-II) i det ciliære epitel, som nedsætter dannelsen af bikarbonat-ioner med en efterfølgende reduktion af natrium og væsketransport på tværs af det ciliære epitel, som derved nedsætter dannelsen af kammervæske. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hæmmer enzymet adenylat-cyclase og undertrykker den cAMP-afhængige dannelse af kammervæske. Derudover medfører administration af brimonidin et øget uveoscleralt afløb.

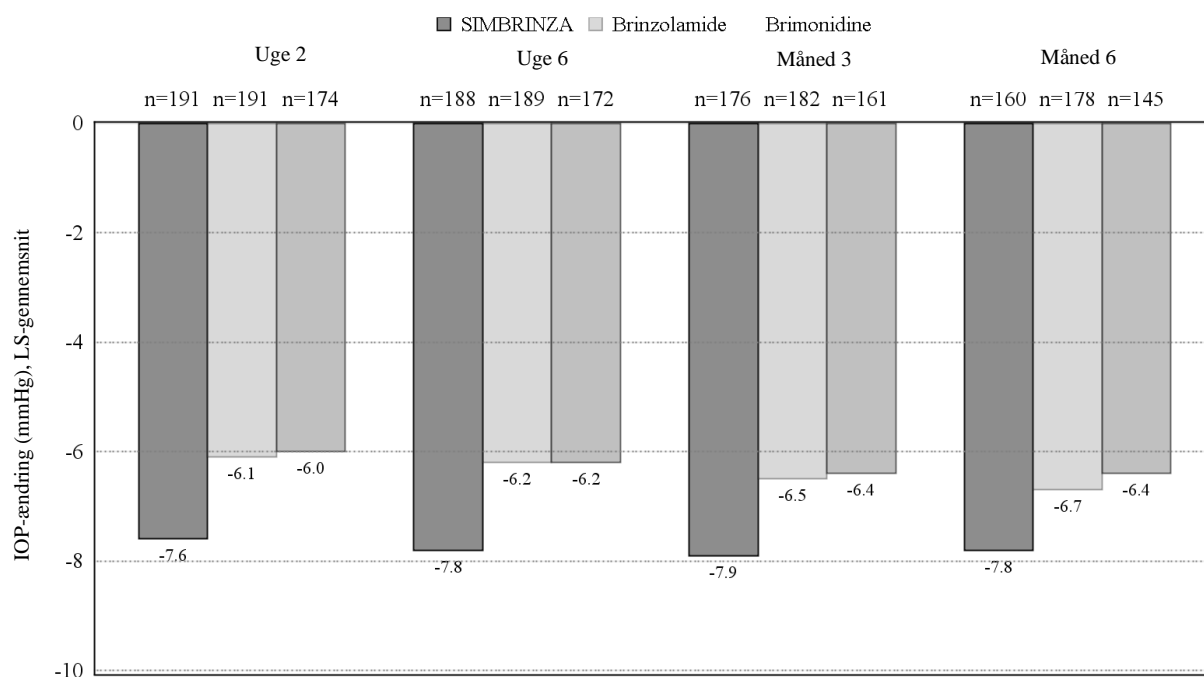
#### Farmakodynamisk virkning

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Monoterapi*

I et 6-måneders kontrolleret, klinisk studie med bidragselementer, der omfattede 560 patienter med åbenvinklet glaukom (herunder pseudoeksfoliation eller pigmentdispersionselement) og/eller okulær hypertension, der ifølge den forsøgsansvarlige blev utilstrækkelig kontrolleret med monoterapi, eller allerede i behandling med flere IOP-sænkende lægemidler, og som havde en gennemsnitlig baseline døgn-IOP på 26 mmHg, var den gennemsnitlige IOP-sænkende effekt pr. døgn af SIMBRINZA doseret to gange dagligt ca. 8 mmHg. Der blev observeret statistisk overlegne reduktioner i den gennemsnitlige døgn-IOP med SIMBRINZA i forhold til med brinzolamid 10 mg/ml eller brimonidin 2 mg/ml, når det blev doseret to gange dagligt ved alle besøg i gennem hele studiet (figur 1).

**Figur 1. Gennemsnit<sup>a</sup> døgn (kl 9.00, +2 timer, +7 timer) IOP-ændring fra baseline (mmHg)— Studie med bidragselementer**



<sup>a</sup>Mindste kvadraters metode udledt fra en statistisk model, som tager højde for forsøgsstedet, baseline-IOP-stratum kl. 9.00 og korrelerede IOP-målinger inden for samme patient. Alle behandlingsforskelle (SIMBRINZA over for enkelte komponenter) var statistisk signifikante med  $p=0,0001$  eller derunder.

Gennemsnitlige IOP-reduktioner fra baseline ved hvert tidspunkt ved hvert besøg, var større med SIMBRINZA (6 til 9 mmHg) end for monoterapi med enten brinzolamid (5 til 7 mmHg) eller brimonidin (4 til 7 mmHg). Gennemsnitlige IOP-reduktioner i procent i forhold til baseline med SIMBRINZA lå i området fra 23 til 34 %. Procentdelen af patienter med IOP-målinger på under 18 mmHg var større i SIMBRINZA-gruppen end i Brinzolamid-gruppen på 11 ud af 12 evalueringer i måned 6, og var større i SIMBRINZA-gruppen end i Brimonidin-gruppen ved alle 12 evalueringer i måned 6. Ved +2 timers tidspunktet (tiden, der svarer til morgen-peakværdien for effekt) for det primære effektbesøg i måned 3 var andelen af patienter med en IOP på mindre end 18 mmHg 68,8 % i SIMBRINZA-gruppen og 42,3 % i Brinzolamid-gruppen og 44,0 % i Brimonidin-gruppen.

I et 6-måneders kontrolleret klinisk non-inferioritetsstudie omfattende 890 patienter med åbenvinklet glaukom (herunder pseudoeksfoliation eller pigmentdispersionselement) og/eller okulær hypertension, der ifølge investigator var utilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi eller allerede i behandling med flere IOP-sænkende lægemidler, og som havde en gennemsnitlig baseline døgn-IOP på 26-27 mmHg, blev der påvist non-inferioritet for SIMBRINZA, sammenlignet med brinzolamid på 10 mg/ml + brimonidin på 2 mg/ml givet ved en samtidig dosis, ved alle besøg igennem hele studiet, hvad angik gennemsnitlig døgn-reduktion i IOP fra baseline (tabel 1).

**Tabel 1. Non-inferioritetsstudie af ændring fra baseline ved sammenligning af gennemsnitligt døgn-IOP (mmHg)**

Besøg	SIMBRINZA Gennemsnit <sup>a</sup>	Brinzolamid + Brimonidin Gennemsnit <sup>a</sup>	Difference Gennemsnit <sup>a</sup> (95 %-CI)
Uge 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Uge 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Måned 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Måned 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)

<sup>a</sup>Mindste kvadraters metode udledt fra en statistisk model, som tager højde for forsøgsstedet, baseline-IOP-stratum kl. 9.00 og korrelerede IOP-målinger inden for samme patient.

Gennemsnitlige IOP-reduktioner fra baseline ved hvert tidspunkt ved hvert besøg, hvor SIMBRINZA eller de enkelte komponenter blev administreret samtidig var tilsvarende (7 til 10 mmHg). Gennemsnitlige IOP-reduktioner i procent fra baseline med SIMBRINZA lå i området fra 25 til 37 %. Procentdelene af patienter med en IOP-måling på mindre end 18 mmHg var tilsvarende på tværs af studiebesøg for det samme tidspunkt i måned 6 i SIMBRINZA og Brinzolamid + Brimonidigrupperne. Ved +2 timers tidspunktet (tiden, der svarer til morgen-peakværdien for effekt) for det primære effektbesøg i måned 3 var procentdelen af patienter med en IOP på mindre end 18 mmHg 71,6 % i begge studiegrupper.

#### *Kombinationsbehandling*

Kliniske data for brugen af SIMBRINZA i kombination med prostaglandin analoger (PGA) viste også en bedre IOP-sænkende effekt for SIMBRINZA + PGA sammenlignet med PGA alene. I studie CQVJ499A2401 viste SIMBRINZA + PGA (f.eks. travoprost, latanoprost eller bimatoprost) bedre IOP-sænkende effekt fra baseline sammenlignet med vehikel + PGA efter 6 ugers behandling med en forskel mellem behandlingerne i den model-tilrettede gennemsnitlige ændring fra baseline for den gennemsnitlige daglige IOP på -3,44 mmHg (95 % CI, -4,2, -2,7; p-værdi <0,001).

Kliniske data for brugen af SIMBRINZA i kombination med travopost-timololmaleat kombinationsøjendråber (opløsning) med fast dosis, viste også en bedre IOP-sænkende effekt for SIMBRINZA + travopost-timololmaleat øjendråber sammenlignet med travopost-timololmaleat øjendråberne alene. I studie CQVJ499A2402 viste SIMBRINZA + travopost-timololmaleat øjendråber bedre IOP-sænkende effekt fra baseline sammenlignet med vehikel + travopost-timololmaleat øjendråber efter 6 ugers behandling med en forskel mellem behandlingerne i den model-tilrettede gennemsnitlige ændring fra baseline for den gennemsnitlige daglige IOP på -2,15 mmHg (95 % CI, -2,8, -1,5; p-værdi <0,001).

Sikkerhedsprofilen observeret for SIMBRINZA i kombinationsbehandling var tilsvarende til det observerede for SIMBRINZA monoterapi.

Der er ingen effekt- og sikkerhedsdata for kombinationsbehandling efter 6 ugers behandling.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med SIMBRINZA i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af glaukom og okulær hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter topikal okulær administration absorberes brinzolamid gennem cornea. Stoffet absorberes også i det systemiske kredsløb, hvor det bindes kraftigt til karboanhydrase i de røde blodlegemer (RBC). Plasmakoncentrationerne er meget lave. Eliminationshalveringstiden i fuldblod er forlænget (>100 dage) hos mennesker som følge af RBC-karboanhydrasebindingen.

Brimonidin absorberes hurtigt i øjet efter topikal administration. Hos kaniner blev de maksimale okulære koncentrationer opnået på mindre end en time i de fleste tilfælde. De maksimale humane plasmakoncentrationer er <1 ng/ml og opnås inden for <1 time. Plasmaniveauerne falder med en halveringstid på cirka 2-3 timer. Der opstår ingen akkumulation under kronisk administration.

I kliniske forsøg med topikal okulær administration, hvor den systemiske farmakokinetik for SIMBRINZA administreres to eller tre gange om dagen i forhold til brinzolamid og brimonidin, der administreres individuelt ved de samme to doser, steady-state i fuldblod for brinzolamid og N-desethylbrinzolamid-farmakokinetik svarede til hinanden for kombinationsproduktet og brinzolamid givet alene. Ligeledes svarede steady-state-farmakokinetikken i plasma for brimonidin fra denne kombination til den som blev observeret for brimonidin givet alene med undtagelse af SIMBRINZA-behandlingsgruppen for hvilken middel-AUC på 0-12 timer var omkring 25 % lavere end for brimonidin alene, når det blev givet to gange dagligt.

### Fordeling

Forsøg med kaniner viste, at de maksimale, okulære brinzolamid-koncentrationer efter topikal administration forekommer i det anteriore væv, såsom cornea, konjunktiva, kammervæsken og corpus ciliare. Retention i okulært væv er forlænget som følge af bindingen til karboanhydrase. Brinzolamid har en moderat (ca. 60 %) binding til humane plasmaproteiner.

Brimonidin udviser affinitet for okulært pigmentvæv, især corpus ciliare, som er kendt for sine melaninbindende egenskaber. Imidlertid viser de kliniske og prækliniske sikkerhedsdata sig at være veltolererede og sikre under kronisk administration.

### Biotransformation

Brinzolamid metaboliseres af cytokrom P450 i leveren, især CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den primære metabolit er N-desethylbrinzolamid efterfulgt af N-desmethoxypropyl og O-desmethyl-metabolitterne samt N-propionsyreanologen, som dannes ved oxidering af N-propylsidekæden til O-desmethyl-brinzolamid. Brinzolamid og N-desethylbrinzolamid hæmmer ikke cytokrom P450-isozymer ved koncentrationer på mindst 100-gange over de maksimale systemiske niveauer.

Brimonidin metaboliseres i udpræget grad af den hepatiske aldehyd-oxidase med dannelse af 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin og 2,3-dioxobrimonidin, som er hovedmetabolitterne. Oxidativ kløvning af imidazolin-ringen til 5-bromo-6-guanidinoquinoxalin observeres også.

### Elimination

Brinzolamid udskilles primært som uændret stof gennem urinen. Hos mennesker udgjorde brinzolamid og N-desethylbrinzolamid udskilt gennem urinen hhv. ca. 60 og 6 % af dosen. Data fra rotter viste nogen grad af udskillelse via galdevejene (ca. 30 %), primært som metabolitter.

Brimonidin udskilles primært som metabolitter gennem urinen. I rotter og aber udgjorde urinvejsmetabolitter 60 til 75 % af de orale eller intravenøse doser.

### Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for brinzolamid er grundlæggende non-lineær på grund af den mættede binding til karboanhydrase i fuldblod og forskelligt væv. Steady-state-eksponering øges ikke proportionelt med dosis.

Tværtimod udviser brimonidin lineær farmakokinetik over det kliniske terapeutiske dosisområde.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

SIMBRINZA er beregnet til at virke lokalt indeni øjet. Evaluering af human okulær eksponering ved virksomme doser er ikke muligt. Den farmakokinetiske/farmakodynamiske sammenhæng ved IOP-sænkning hos mennesker er ikke klarlagt.

### Andre særlige populationer

Studier til at fastslå virkningerne af alder, race og nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke blevet udført med SIMBRINZA. Et studie med brinzolamid i japanske over for ikke-japanske forsøgspersoner viste lignende systemisk farmakokinetik mellem de to grupper. I et forsøg med brinzolamid hos patienter med nyreinsufficiens, blev der påvist en 1,6- til 2,8 gange forøgelse i den systemiske eksponering over for brinzolamid og N-desethylbrinzolamid mellem patienter med normal og moderat nedsat nyrefunktion. Stigningen i steady-state-RBC-koncentrationerne fra stof-relateret materiale hæmmede ikke aktiviteten fra RBC-karboanhydrase til niveauer, som var forbundne med systemiske bivirkninger. Kombinationsproduktet anbefales imidlertid ikke til patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance <30 ml/minut).

$C_{max}$ , AUC og eliminationshalveringstiden for brimonidin hos ældre (>65 år) forsøgspersoner er sammenlignelig med unge voksne. Indvirkningen fra nedsat nyre- og leverfunktion på systemisk farmakokinetik for brimonidin er ikke blevet evalueret. Idet der tages højde for den lave systemiske eksponering for brimonidin efter topikal okulær administration, forventes det, at ændringer i plasmaeksponeringen ikke vil være af klinisk relevans.

### Pædiatrisk population

Den systemiske farmakokinetik for brinzolamid og brimonidin, alene eller i kombination, i pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Brinzolamid

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, enkeltdosis toksicitet, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

I non-kliniske studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Hos kaniner havde orale, maternelle toksiske doser af brinzolamid på op til 6 mg/kg/dag (261 gange den daglige anbefalede kliniske dosis på 23 µg/kg/dag) ingen effekt på fosterudviklingen. Hos rotter resulterede doser på 18 mg/kg/dag (783 gange den daglige anbefalede kliniske dosis), men ikke 6 mg/kg/dag, i en svagt nedsat ossifikation af kraniet og sternebrae på fostre. Disse fund var associeret til metabolisk acidose med nedsat kropsvægtøgning hos hunnerne og vægttab hos fostrene. Dosisrelateret vægttab hos fostrene blev observeret hos hunnernes unger ved 2 til 18 mg/kg/dag. Nuleffektniveauet (NOAEL – no observed adverse effect level) var 5 mg/kg/dag hos afkommet i dieperioden.

## Brimonidin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Benzalkoniumchlorid  
Propylenglycol  
Carbomer 974P  
Borsyre  
Mannitol  
Natriumchlorid  
Tyloxapol  
Saltsyre og/eller natriumhydroxid (til justering af pH)  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

4 uger efter åbning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

8 ml rund, uigennemsigtig flaske af polyethylen med lav densitet (LDPE), med dråbespids af LDPE og et hvidt skrue låg af polypropylen, der indeholder 5 ml suspension.

Pakninger med 1 eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/933/001-002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. juli 2014  
Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
BE-2870 Puurs  
Belgien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON 5 ml FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber, suspension  
brinzolamid/brimonidintartrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidin-tartrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Benzalkoniumchlorid, propylenglycol, carbomer 974P, borsyre, mannitol, natriumchlorid, tyloxapol, saltsyre og/eller natriumhydroxid (til justering af pH) og rensset vand. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Øjendråber, suspension.

1 x 5 ml

3 x 5 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ryst flasken grundigt inden brug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til anvendelse i øjet

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Kasseres 4 uger efter åbning.

Åbnet:

Åbnet (1):

Åbnet (2):

Åbnet (3):

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/933/001	1 x 5 ml
EU/1/14/933/002	3 x 5 ml

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

simbrinza

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FLASKEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber  
brinzolamid/brimonidintartrat

Til anvendelse i øjet

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

5 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml øjendråber, suspension brinzolamid/brimonidintartrat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, øjenlægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, øjenlægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge **SIMBRINZA**
3. Sådan skal du bruge **SIMBRINZA**
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

SIMBRINZA indeholder 2 aktive indholdsstoffer: brinzolamid og brimonidin-tartrat. Brinzolamid tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes karboanhydrasehæmmere, og brimonidintartrat en gruppe af lægemidler, der kaldes alfa-2-adrenerge receptoragonister. De to stoffer arbejder sammen om at sænke trykket i øjet.

SIMBRINZA bruges til at sænke trykket i øjet hos voksne patienter (i alderen 18 år og derover), som har øjenlidelserne glaukom (grøn stær) eller forhøjet tryk i øjet, og hvor det høje tryk i øjet ikke kan bringes effektivt under kontrol med en medicin alene.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge **SIMBRINZA**

##### Brug ikke **SIMBRINZA**

- hvis du er allergisk over for brinzolamid eller brimonidintartrat eller et af de øvrige indholdsstoffer i SIMBRINZA (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for lægemidler, der tilhører "sulfonamiderne" (eksempler omfatter lægemidler, der anvendes til behandling af sukkersyge og infektioner, samt vanddrivende lægemidler)
- hvis du tager monoamin-oxidase-hæmmere (MAO) (eksempler omfatter lægemidler til at behandle depression eller Parkinsons sygdom) eller bestemt medicin mod depression. Det er specielt vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du bruger medicin mod depression
- hvis du har alvorlige nyreproblemer
- hvis du lider af for høj surhedsgrad i blodet (en tilstand kaldet "hyperkloræmisk acidose").
- til nyfødte eller spædbørn under 2 år.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, øjenlægen eller apotekspersonalet, før du bruger SIMBRINZA, hvis du har eller tidligere har haft:

- leverproblemer
- en type forhøjet tryk i øjet, der hedder snærvinklet glaukom
- tørre øjne eller hornhindeproblemer.
- koronar hjertesygdom (symptomer kan omfatte brystmerter eller stramhed, åndenød eller kvælningssfølelse), hjertesvigt, højt eller lavt blodtryk
- depression
- forstyrret eller forringet blodomløb (såsom Raynauds sygdom, Raynauds syndrom eller cerebral insufficiens)
- hvis du på noget tidspunkt har udviklet et alvorligt hududslæt eller afskalning af huden, blæredannelse og/eller sår i munden, efter du har brugt SIMBRINZA eller andre tilsvarende lægemidler.

Vær ekstra forsigtig med at bruge SIMBRINZA:

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med brinzolamid. Stop med at bruge SIMBRINZA og søg straks lægehjælp, hvis du oplever nogle af de symptomer, der er relateret til disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i punkt 4.

Hvis du bruger bløde kontaktlinser, må du ikke bruge dråberne med dine linser i øjnene. Se punktet "Brug af kontaktlinser – SIMBRINZA indeholder benzalkoniumchlorid" nedenfor).

### **Børn og unge**

SIMBRINZA er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år, da der ikke er gennemført studier for denne aldersgruppe. Det er især vigtigt, at medicinen ikke anvendes til børn under 2 år (se punktet "Brug ikke SIMBRINZA" ovenfor), da det sandsynligvis ikke er sikkert.

### **Brug af anden medicin sammen med SIMBRINZA**

Fortæl det altid til lægen, øjenlægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

SIMBRINZA kan påvirke eller påvirkes af andre lægemidler, du tager, herunder andre øjendråber til behandling af glaukom (grøn stær).

Informér din læge, hvis du bruger eller overvejer at bruge et eller flere af følgende lægemidler:

- blodtryksænkende lægemidler
- hjertemedicin, herunder digoxin (til behandling af hjertesygdomme)
- andre lægemidler mod glaukom (grøn stær), som også behandler højdesyge og med betegnelserne acetazolamid, metazolamid og dorzolamid
- lægemidler, der kan påvirke stofskiftet, herunder klorpromazin, methylphenidat og reserpin.
- antivirale, antiretrovirale lægemidler (der anvendes til behandling af human immunodefekt virus (HIV)) eller antibiotika
- lægemidler mod gærsvampe- og svampeinfektioner
- monoamin-oxidasehæmmere (MAO) eller medicin mod depression, herunder amitriptylin, nortriptylin, clomipramin, mianserin, venlafaxin og duloxetin
- anæstetika
- sedativer, opiater og barbiturater

Du skal også fortælle din læge hvis dosis af din nuværende medicin ændres.

### **Brug af SIMBRINZA sammen med alkohol**

Hvis du jævnligt indtager alkohol, bedes du spørge din læge, øjenlæge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Alkohol kan påvirke SIMBRINZA.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, øjenlæge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention under behandlingen med SIMBRINZA. SIMBRINZA må ikke anvendes under graviditet. Brug ikke SIMBRINZA, medmindre din læge har anbefalet det.

Hvis du ammer, kan SIMBRINZA gå over i modermælken. SIMBRINZA må ikke anvendes under amning.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Dit syn kan blive sløret eller unormalt umiddelbart efter anvendelse af SIMBRINZA. SIMBRINZA kan også medføre svimmelhed, dødsighed eller træthed hos nogle patienter.

Du må ikke køre bil eller arbejde med maskiner, før dit syn er klart igen.

### Brug af kontaktlinser – SIMBRINZA indeholder benzalkoniumchlorid

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mg benzalkoniumchlorid pr. 5 ml, svarende til 0,03 mg/ml.

Benzalkoniumchlorid kan absorberes af bløde kontaktlinser og kan ændre farven af kontaktlinserne. Du skal tage kontaktlinserne ud, inden lægemidlet bruges, og vente mindst 15 minutter, før du sætter kontaktlinserne i igen. Benzalkoniumchlorid kan også give øjenirritation, især hvis du har tørre øjne eller hornhinde problemer (det klare lag forrest i øjet). Hvis du har unormale fornemmelser i øjet såsom svie eller smerte, når du bruger dette lægemiddel, skal du tale med din læge.

## 3. Sådan skal du bruge SIMBRINZA

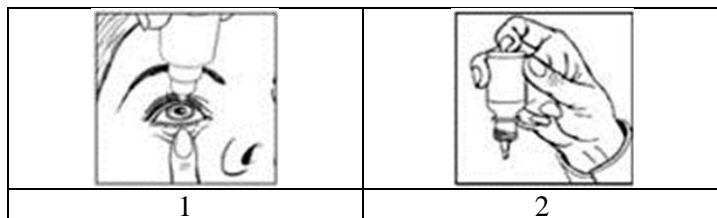
Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, øjenlægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, øjenlægen eller apotekspersonalet.

SIMBRINZA må kun bruges i øjnene. Det må ikke tages gennem munden eller indsprøjtes.

**Den anbefalede dosis** er 1 dråbe i de(t) angrebne øje (øjne) 2 gange dagligt. Anvendes på samme tidspunkt hver dag.

### Sådan skal du bruge SIMBRINZA

Vask dine hænder, inden du begynder.



Ryst flasken grundigt inden brug.

Skru hættens af flasken. Hvis sikkerhedsringen omkring hættens sidder løst, når flasken åbnes første gang, skal den fjernes, inden præparatet tages i brug.

Undgå at røre ved spidsen med fingrene, når du åbner og lukker flasken. Det kan forurene dråberne. Hold flasken i hånden, med spidsen pegende nedad, mellem din tommelfinger og de andre fingre. Læn hovedet tilbage.

Træk det nedre øjenlåg nedad med en ren finger, indtil der dannes en sprække mellem øjenlåget og øjet. Dråben skal placeres der (figur 1)

Hold spidsen af flasken tæt hen til øjet. Gør det foran et spejl, hvis det hjælper.

Undgå at berøre øjet eller øjenlåget, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken. Det kan forurene dråberne.

Tryk let på flaskens bund for at frigøre en dråbe SIMBRINZA.

Tryk ikke på siden af flasken, da den er designet på en sådan måde, at et let tryk i bunden af flasken er alt, der skal til (figur 2).

For at reducere mængden af medicin, som kan optages i resten af kroppen efter inddrykning af øjendråben, skal du lukke dit øje og forsigtigt trykke en finger mod øjenkrogen ind mod næsen i mindst 2 minutter.

**Hvis du bruger dråber i begge øjne**, gentages trinnene for det andet øje. Det er ikke nødvendigt at lukke og omryste flasken igen, inden du drypper dråben i det andet øje. Skru hættens godt fast på flasken umiddelbart efter brug.

**Hvis du bruger andre øjendråber udover SIMBRINZA**, så vent mindst 5 minutter mellem SIMBRINZA og de andre øjendråber.

**Hvis dråben ikke rammer øjet**, prøv da igen med en ny dråbe.

#### **Hvis du har brugt for meget SIMBRINZA**

Hvis du har brugt for meget SIMBRINZA, så skyl øjet med lunkent vand. Dryp ikke flere dråber i øjnene, før det er tid til næste dosis.

Voksne, som ved et uheld kom til at indtage lægemidler med brimonidin, oplevede nedsat puls, blodtryksfald, som kan være efterfulgt af øget blodtryk, hjertesvigt, åndedrætsbesvær og påvirkninger af nervesystemet. Hvis dette sker, skal du straks kontakte din læge.

Der er indberettet alvorlige bivirkninger hos børn, som er kommet til at sluge lægemidler, der indeholdt brimonidin. Bivirkninger omfattede træthed, slaphed, lav kropstemperatur, bleghed og åndedrætsbesvær. Hvis dette sker, skal du straks kontakte din læge.

Hvis du ved et uheld er kommet til at sluge SIMBRINZA, skal du straks kontakte din læge.

#### **Hvis du har glemt at bruge SIMBRINZA**

Fortsæt efter den sædvanlige doseringsplan. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Brug ikke mere end 1 dråbe i det/de pågældende øje/øjne 2 gange dagligt.

#### **Hvis du holder op med at bruge SIMBRINZA**

Du må ikke holde op med at bruge SIMBRINZA, uden først at tale med din læge. Hvis du holder op med at bruge SIMBRINZA uden at tale med din læge, vil trykket i øjet ikke blive holdt nede, hvilket kan medføre tab af synet.

Spørg lægen, øjenlægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger, skal du straks holde op med at bruge dette lægemiddel og søge læge, da det kan være tegn på en reaktion på medicinen. Hyppigheden af en allergisk reaktion på lægemidlet er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).

- Alvorlige hudreaktioner, som omfatter udslæt, rødme eller kløe på kroppen eller i øjnene
- Vejtrækningsbesvær
- Brystsmerter, uregelmæssig hjerterytme

Kontakt straks lægen, hvis du oplever ekstrem træthed eller svimmelhed.

Følgende bivirkninger er indberettet for SIMBRINZA og anden medicin, der indeholder brinzolamid eller brimonidin alene.

Stop med at bruge SIMBRINZA og søg straks lægehjælp, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:

- flade, rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder på kroppen, ofte med blærer i midten, afskalning af huden samt sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne. Disse alvorlige hududslæt kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Reaktioner i øjet: allergisk konjunktivitis (øjenallergi), betændelse i øjets overflade, øjensmerter, ubehag i øjet, sløret eller unormalt syn, rødme i øjet
- Generelle bivirkninger: døsighed, svimmelhed, dårlig smag i munden, tør mund

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Reaktioner i øjet: skader på øjets overflade med celletab, betændelseslignende tilstand (inflammation) på øjenlåget, aflejringer på øjets overflade, lysfølsomhed, hævelse af øjet (påvirker hornhinden eller øjenlåget), tørre øjne, sekret fra øjet, tåreflåd, rødmen på øjenlågene, unormal eller nedsat følelse i øjet, trætte øjne, nedsat syn, dobbeltsyn, produktpartikler i øjnene.
- Generelle bivirkninger: nedsat blodtryk, brystmerter, uregelmæssig hjerterytme, langsom eller hurtig puls, hjertebanken, søvnbesvær (søvnløshed), mareridt, depression, generel svaghed, hovedpine, svimmelhed, nervøsitet, irritabilitet, almen utilpashed, hukommelsestab, stakåndethed, astma, næseblod, forkølelssymptomer, tørhed i næse eller hals, ondt i halsen, halsirritation, hoste, rindende næse, tilstoppet næse, nysen, bihulebetændelse, trykken for brystet, ringen for ørerne, fordøjelsesbesvær, luft i tarmen eller mavesmerter, kvalme, diarré, opkastning, unormal fornemmelse i munden, forøgelse af allergiske symptomer på huden, udslæt, unormal følelse i huden, hårtab, udbredt kløe, øget indhold af chlorid i blodet eller nedsat antal af røde blodlegemer påvist ved en blodprøve, smerte, rygsmerte, muskelsmerter eller -kramper, nyresmerter såsom lændesmerter, nedsat seksualdrift, nedsat potens hos mænd.

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 patienter)

- Reaktioner i øjet: reduceret pupilstørrelse
- Generelle bivirkninger: besvimelse, forhøjet blodtryk

**Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Reaktioner i øjet: nedsat vækst af øjenvipper
- Generelle bivirkninger: rystelser, nedsat følesans, tab af smagssans, unormale levertal påvist ved en blodprøve, hævelse i ansigtet, ledsmerter, hyppig vandladning, brystmerter, hævelse af arme og ben, flade, rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder på kroppen, ofte med blærer i midten, afskalning af huden samt sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne, som kan komme efter forudgående feber og influenzalignende symptomer. Disse alvorlige hududslæt kan potentielt være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekpersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Flasken skal kasseres 4 uger efter åbning for at forhindre øjeninfektioner, og en ny flaske skal tages i brug. Skriv åbningsdatoen, hvor der er gjort plads til dette på kartonen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **SIMBRINZA indeholder:**

- Aktive stoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. 1 ml suspension indeholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat svarende til 1,3 mg brimonidin.
- Øvrige indholdsstoffer: Benzalkoniumchlorid (se pkt. 2 "Brug af kontaktlinser – SIMBRINZA indeholder benzalkoniumchlorid"), propylenglycol, carbomer 974P, borsyre, mannitol, natriumchlorid, tyloxapol, saltsyre og/eller natriumhydroxid og rensed vand.

Små mængder saltsyre og/eller natriumhydroxid er tilsat for at bevare en normal surhedsgrad (pH-værdi).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

SIMBRINZA øjendråber, suspension, er en væske (hvid til råkvid suspension), der leveres i en pakning med en eller tre 5 ml plastflasker med skruelåg.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **Fremstillere**

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

S.A. Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
BE-2870 Puurs  
Belgien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.