

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIMBRINZA 10 mg/mL + 2 mg/mL collirio, sospensione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 mL di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide e 2 mg di brimonidina tartrato equivalente a 1,3 mg di brimonidina.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di sospensione contiene 0,03 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Collirio, sospensione (collirio).

Sospensione uniforme da bianca a biancastra, pH 6,5 (circa).

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Riduzione della pressione intraoculare (PIO) elevata in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia produce una riduzione della PIO insufficiente (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### Uso negli adulti, inclusi gli anziani

La dose raccomandata è di una goccia di SIMBRINZA nello/negli occhio/i affetto/i due volte al giorno.

##### Dose dimenticata

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato.

##### Compromissione epatica e/o renale

SIMBRINZA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica ed è quindi raccomandata cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

SIMBRINZA non è stato studiato in pazienti con grave compromissione renale ( $CrCl < 30$  mL/min) o in pazienti con acidosi ipercloremica. Dal momento che la brinzolamide contenuta in SIMBRINZA e il suo metabolita sono prevalentemente escreti dai reni, SIMBRINZA è controindicato in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di SIMBRINZA nei bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

SIMBRINZA è controindicato nei neonati e bambini di età inferiore a 2 anni nella diminuzione della pressione intraoculare (PIO) elevata con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per i quali la monoterapia offre una riduzione della PIO insufficiente per motivi di sicurezza (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

I pazienti devono essere informati di agitare bene il flacone prima dell'uso.

Quando si effettua l'occlusione nasolacrimale e le palpebre si chiudono per 2 minuti, l'assorbimento sistemico si riduce. Questo può comportare una riduzione degli effetti indesiderati sistemici ed un aumento dell'azione a livello locale (vedere paragrafo 4.4).

Per impedire la contaminazione della punta del flacone contagocce e della soluzione, si deve porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone. I pazienti devono essere informati di conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

SIMBRINZA può essere utilizzato in concomitanza con altri medicinali topici oftalmici per ridurre la pressione intraoculare. Se viene usato più di un medicinale topico oftalmico, i medicinali devono essere somministrati singolarmente a distanza di almeno 5 minuti.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alle sulfonamidi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti in terapia con l'inibitore della monoamino ossidasi (MAO) (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti in cura con antidepressivi che hanno effetto sulla trasmissione noradrenergica (ad es. antidepressivi triciclici e mianserina) (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con acidosi ipercloremica.

Neonati e bambini al di sotto di 2 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il medicinale non deve essere iniettato. I pazienti devono essere informati di non ingerire SIMBRINZA.

#### Effetti oculari

SIMBRINZA non è stato studiato in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e il suo utilizzo non è raccomandato in questi pazienti.

Il possibile effetto della brinzolamide sulla funzione dell'endotelio corneale di pazienti con cornee compromesse (in particolare in pazienti con bassa conta cellulare endoteliale) non è stato studiato. Non sono stati studiati in modo specifico pazienti portatori di lenti a contatto e, in questi pazienti, è raccomandato un attento monitoraggio durante l'uso di brinzolamide, poiché gli inibitori dell'anidasi carbonica possono alterare l'idratazione corneale e l'uso di lenti a contatto può aumentare i rischi per la cornea (per ulteriori istruzioni sull'uso di lenti a contatto, vedere sotto la sezione "Benzalconio cloruro"). Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con cornee compromesse, così come i pazienti con diabete mellito o distrofie corneali.

La brimonidina tartrato può causare reazioni allergiche oculari. Se si osservano reazioni allergiche, si deve interrompere il trattamento. Sono state riportate reazioni di ipersensibilità oculare ritardate con brimonidina tartrato, in alcuni casi associate ad un aumento della PIO.

Gli effetti potenziali in seguito all'interruzione di trattamento con SIMBRINZA non sono stati studiati. Mentre la durata dell'effetto sulla riduzione della PIO di SIMBRINZA non è stata studiata, l'effetto sulla riduzione della PIO della brinzolamide si prevede duri 5-7 giorni. L'effetto di riduzione della PIO di brimonidina può durare di più.

### Effetti sistemici

SIMBRINZA contiene brinzolamide, una sulfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica e, nonostante sia somministrato per via topica, è assorbito a livello sistemico. Con la somministrazione per via topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse al farmaco che sono attribuibili alle sulfonamidi, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) e la necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati circa i segni e i sintomi e devono essere monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si manifestano segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, SIMBRINZA deve essere interrotto immediatamente.

### Patologie cardiache

In seguito a somministrazione di SIMBRINZA, sono state osservate piccole diminuzioni nella pressione sanguigna di alcuni pazienti. E' raccomandata cautela quando si utilizzano medicinali quali antiipertensivi e/o glicosidi cardiaci in concomitanza con SIMBRINZA o in pazienti con grave o instabile e incontrollata patologia cardiovascolare (vedere paragrafo 4.5).

SIMBRINZA va usato con cautela in pazienti con depressione, insufficienza cerebrale o coronarica, fenomeno di Raynaud, ipotensione ortostatica o tromboangioite obliterante.

### Disturbi acido/base

Sono stati riportati disturbi acido-base con l'uso orale degli inibitori dell'anidrasi carbonica. SIMBRINZA contiene brinzolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica, e nonostante sia somministrato per via topica, è assorbito a livello sistemico. Con la somministrazione per via topica possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse che sono attribuibili agli inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale (cioè disturbi acido-base) (vedere paragrafo 4.5).

SIMBRINZA va usato con cautela in pazienti a rischio di compromissione renale a causa del possibile rischio di acidosi metabolica. SIMBRINZA è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.3).

### Compromissione epatica

SIMBRINZA non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica; prestare cautela nel trattare questa tipologia di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

### Prontezza mentale

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica orali possono compromettere la capacità di svolgere compiti che richiedano prontezza mentale e/o coordinazione fisica in pazienti anziani. SIMBRINZA è assorbito a livello sistemico e ciò può quindi verificarsi anche in caso di somministrazione per via topica (vedere paragrafo 4.7).

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SIMBRINZA nei bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni non sono state stabilite. Sintomi di overdose da brimonidina (inclusi perdita di conoscenza, ipotensione, ipotonia, bradicardia, ipotermia, cianosi e apnea) sono stati riportati in neonati e bambini trattati con brimonidina collirio per il trattamento del glaucoma congenito. SIMBRINZA è quindi controindicato in bambini al di sotto dei 2 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento non è raccomandato nei bambini di 2 anni di età e più grandi (specialmente in età compresa tra 2 e 7 anni e/o con peso <20 kg) a causa dei potenziali effetti secondari sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.9).

#### Benzalconio cloruro

SIMBRINZA contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare e che è noto per causare cambiamento di colore delle lenti a contatto morbide. Il contatto con le lenti a contatto morbide deve essere evitato. I pazienti devono essere istruiti a rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione di SIMBRINZA e ad attendere almeno 15 minuti prima di applicare nuovamente le lenti a contatto.

E' stato riportato che il benzalconio cloruro causa irritazione oculare e sintomi di secchezza degli occhi e può alterare il film lacrimale e la superficie della cornea. Deve essere usato con cautela nei pazienti con secchezza oculare e nei pazienti la cui cornea può essere compromessa. I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione con SIMBRINZA.

SIMBRINZA è controindicato nei pazienti in terapia con inibitori delle monoamino ossidasi e in pazienti in cura con antidepressivi che incidono sulla trasmissione noradrenergica (ad es. antidepressivi triciclici e mianserina), (vedere paragrafo 4.3). Gli antidepressivi triciclici possono ridurre la risposta oculare ipotensiva di SIMBRINZA.

E' raccomandata cautela con i sedativi del SNC (ad es. alcol, barbiturici, oppiacei, sedativi, o anestetici) a causa di un possibile effetto additivo o potenziato.

Non sono disponibili dati sui livelli di catecolamine in circolo dopo somministrazione di SIMBRINZA. E' comunque raccomandata cautela nei pazienti che utilizzano medicinali che hanno effetti sul metabolismo e l'assorbimento delle amine circolanti (ad es. clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inibitori della ricaptazione serotonina-norepinefrina).

Gli alfa agonisti adrenergici (ad es., brimonidina tartrato), come classe, possono ridurre la pressione arteriosa e la pressione sanguigna. In seguito a somministrazione di SIMBRINZA, sono state osservate lievi diminuzioni della pressione sanguigna in alcuni pazienti. E' raccomandata cautela quando si utilizzano medicinali quali antiipertensivi e/o glicosidi cardiaci in concomitanza con SIMBRINZA.

E' raccomandata cautela quando si inizia una cura concomitante con (o si cambia la dose di) un medicinale sistemico (a prescindere dalla forma farmaceutica) che può interagire con gli agonisti  $\alpha$ -adrenergici o interferire con la loro attività come ad esempio gli agonisti o antagonisti del recettore adrenergico (ad es. isoprenalina, prazosina).

La brinzolamide è un inibitore dell'anidrasi carbonica e, nonostante sia somministrata per via topica, è assorbita a livello sistemico. Sono stati riportati disturbi acido-base con l'uso orale degli inibitori dell'anidrasi carbonica. La possibilità di interazioni deve essere considerata in pazienti in terapia con SIMBRINZA.

Esiste la possibilità di un effetto aggiuntivo ai già noti effetti sistemici dell'inibizione dell'anidrasi carbonica nei pazienti che ricevono un inibitore dell'anidrasi carbonica per via orale e brinzolamide per via topica. La somministrazione concomitante di SIMBRINZA e degli inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è raccomandata.

Gli isoenzimi del citocromo P-450 responsabili del metabolismo della brinzolamide includono CYP3A4 (il principale), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Si prevede che gli inibitori di CYP3A4 come chetoconazolo, itraconazolo, clotrimazolo, ritonavir e troleandomicina possano inibire il metabolismo della brinzolamide attraverso CYP3A4. E' necessario prestare attenzione se si usano contemporaneamente gli inibitori CYP3A4. Tuttavia, dato che l'eliminazione avviene principalmente per via renale, l'accumulo di brinzolamide è poco probabile. La brinzolamide non è un inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati o comunque vi è una quantità limitata di dati relativi all'uso di SIMBRINZA in donne in gravidanza. In seguito a somministrazione per via sistemica (sonda gastrica), la brinzolamide non è risultata teratogena nei ratti e nei conigli. Studi condotti su animali con brimonidina somministrata per via orale non indicano effetti nocivi diretti sulla tossicità riproduttiva. Negli studi condotti su animali, la brimonidina attraversava la placenta ed entrava nella circolazione del feto in maniera limitata (vedere paragrafo 5.3). SIMBRINZA non è raccomandato durante la gravidanza e in donne fertili che non utilizzino metodi contraccettivi.

##### Allattamento

Non è noto se SIMBRINZA somministrato per via topica venga escreto nel latte materno umano. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato che in seguito a somministrazione orale, livelli minimi di brinzolamide sono escreti nel latte materno. La brimonidina, somministrata per via orale, viene escretata nel latte materno. SIMBRINZA non deve essere utilizzato da donne che allattano con latte materno.

##### Fertilità

I dati preclinici non hanno mostrato alcun effetto di brinzolamide o brimonidina sulla fertilità. Non esistono dati sull'effetto di SIMBRINZA somministrato per via topica oculare sulla fertilità nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

SIMBRINZA ha una moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

SIMBRINZA può causare capogiri, affaticamento e/o sonnolenza, che possono compromettere la capacità di guidare o usare macchinari.

La visione offuscata transitoria, nonché altri disturbi della visione, possono influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se al momento dell'instillazione si verifica una visione offuscata, il paziente deve attendere che la visione torni nitida prima di guidare o utilizzare macchinari.

Nei pazienti anziani gli inibitori orali dell'anidrasi carbonica possono diminuire la capacità di eseguire operazioni che richiedano attenzione mentale e/o coordinazione fisica (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici che prevedono l'utilizzo di SIMBRINZA due volte al giorno, le reazioni avverse più comuni, verificatesi approssimativamente nel 6-7% dei pazienti, sono state l'iperemia oculare e le reazioni di tipo allergico a livello oculare, anche disgeusia (sapore amaro o insolito in bocca in seguito all'instillazione) verificatesi in circa il 3% dei pazienti.

## Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in studi clinici con SIMBRINZA somministrata due volte al giorno e durante studi clinici e sorveglianza post-marketing con i singoli componenti brinzolamide e brimonidina. Sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse
Infezioni ed infestazioni	Non comune: nasofaringite <sup>2</sup> , faringite <sup>2</sup> , sinusite <sup>2</sup> Non nota: rinite <sup>2</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune: diminuzione della conta eritrocitaria <sup>2</sup> , aumento del cloruro ematico <sup>2</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: ipersensibilità <sup>3</sup>
Disturbi psichiatrici	Non comune: apatia <sup>2</sup> , depressione <sup>2,3</sup> , umore depresso <sup>2</sup> , insonnia <sup>1</sup> , diminuzione della libido <sup>2</sup> , incubi <sup>2</sup> , nervosismo <sup>2</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comune: sonnolenza <sup>1</sup> , capogiro <sup>3</sup> , disgeusia <sup>1</sup> Non comune: cefalea <sup>1</sup> , disfunzione motoria <sup>2</sup> , amnesia <sup>2</sup> , compromissione della memoria <sup>2</sup> , parestesia <sup>2</sup> Molto raro: sincope <sup>3</sup> Non nota: tremore <sup>2</sup> , ipoestesia <sup>2</sup> , ageusia <sup>2</sup>
Patologie dell'occhio	Comune: allergia oculare <sup>1</sup> , cheratite <sup>1</sup> , dolore oculare <sup>1</sup> , fastidio oculare <sup>1</sup> , visione offuscata <sup>1</sup> , visione alterata <sup>3</sup> , iperemia oculare <sup>1</sup> , sbiancamento della congiuntiva <sup>3</sup> Non comune: erosione corneale <sup>1</sup> , edema corneale <sup>2</sup> , blefarite <sup>1</sup> , depositi corneali (precipitati corneali) <sup>1</sup> , patologia della congiuntiva (papille) <sup>1</sup> , fotofobia <sup>1</sup> , fotopsia <sup>2</sup> , gonfiore degli occhi <sup>2</sup> , edema palpebrale <sup>1</sup> , edema congiuntivale <sup>1</sup> , occhio secco <sup>1</sup> , secrezione oculare <sup>1</sup> , diminuzione dell'acuità visiva <sup>2</sup> , aumento della lacrimazione <sup>1</sup> , pterigio <sup>2</sup> , eritema palpebrale <sup>1</sup> , meibomite <sup>2</sup> , diplopia <sup>2</sup> , abbagliamento <sup>2</sup> , ipoestesia oculare <sup>2</sup> , pigmentazione sclerale <sup>2</sup> , cisti sottocongiuntivale <sup>2</sup> , sensazione anomala nell'occhio <sup>1</sup> , astenopia <sup>1</sup> Molto raro: uveite <sup>3</sup> , miosi <sup>3</sup> Non nota: disturbi visivi <sup>2</sup> , madarosi <sup>2</sup>
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune: vertigini <sup>1</sup> , tinnito <sup>2</sup>
Patologie cardiache	Non comune: sofferenza cardio-respiratoria <sup>2</sup> , angina pectoris <sup>2</sup> , aritmia <sup>3</sup> , palpitazioni <sup>2,3</sup> , battito cardiaco irregolare <sup>2</sup> , bradicardia <sup>2,3</sup> , tachicardia <sup>3</sup>
Patologie vascolari	Non comune: ipotensione <sup>1</sup> Molto raro: ipertensione <sup>3</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune: dispnea <sup>2</sup> , iperattività bronchiale <sup>2</sup> , dolore faringolaringeo <sup>2</sup> , gola secca <sup>1</sup> , tosse <sup>2</sup> , epistassi <sup>2</sup> , congestione delle vie respiratorie superiori <sup>2</sup> , congestione nasale <sup>1</sup> , rinorrea <sup>2</sup> , irritazione della gola <sup>2</sup> , secchezza nasale <sup>1</sup> , perdita retronasale <sup>1</sup> , starnuto <sup>2</sup> Non nota: asma <sup>2</sup>
Patologie gastrointestinali	Comune: bocca secca <sup>1</sup> Non comune: dispepsia <sup>1</sup> , esofagite <sup>2</sup> , fastidio addominale <sup>1</sup> , diarrea <sup>2</sup> , vomito <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , evacuazioni frequenti <sup>2</sup> , flatulenza <sup>2</sup> , ipoestesia orale <sup>2</sup> , parestesia orale <sup>1</sup>
Patologie epatobiliari	Non nota: prova di funzione epatica anormale <sup>2</sup>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: dermatite da contatto <sup>1</sup> , orticaria <sup>2</sup> , rash <sup>2</sup> , esantema maculo-papulare <sup>2</sup> , prurito generale <sup>2</sup> , alopecia <sup>2</sup> , tensione della cute <sup>2</sup> Non nota: sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4.), edema della faccia <sup>3</sup> , dermatite <sup>2,3</sup> , eritema <sup>2,3</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: dolore dorsale <sup>2</sup> , spasmi muscolari <sup>2</sup> , mialgia <sup>2</sup> Non nota: artralgia <sup>2</sup> , dolore alle estremità <sup>2</sup>
Patologie renali e urinarie	Non comune: dolore ai reni <sup>2</sup> Non nota: pollachiuria <sup>2</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune: disfunzione erettile <sup>2</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: dolore <sup>2</sup> , fastidio al torace <sup>2</sup> , sensazione anomala <sup>2</sup> , sentirsi nervoso <sup>2</sup> , irritabilità <sup>2</sup> , residuo di farmaco <sup>1</sup> Non nota: dolore toracico <sup>2</sup> , edema periferico <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup> reazione avversa osservata con SIMBRINZA <sup>2</sup> reazione avversa aggiuntiva osservata con brinzolamide in monoterapia <sup>3</sup> reazione avversa aggiuntiva osservata con brimonidina in monoterapia	

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La disgeusia è risultata la reazione avversa sistemica più comune associata all'uso di SIMBRINZA (3,4%). Ciò è probabilmente dovuto al passaggio del collirio nel nasofaringe attraverso il canale nasolacrimale ed è attribuibile alla brinzolamide, una componente di SIMBRINZA. L'occlusione nasolacrimale o la leggera chiusura della palpebra dopo l'instillazione può aiutare a ridurre il verificarsi di questo effetto (vedere paragrafo 4.2).

SIMBRINZA contiene brinzolamide, una sulfonamide inibitore dell'anidrasi carbonica con assorbimento sistemico. Effetti gastrointestinali, sul sistema nervoso, ematologici, renali e metabolici sono generalmente associati agli inibitori sistemici dell'anidrasi carbonica. Lo stesso tipo di reazioni avverse attribuibili agli inibitori orali dell'anidrasi carbonica sono possibili con la somministrazione topica.

Le reazioni avverse comunemente associate alla brimonidina, una componente di SIMBRINZA, includono lo sviluppo di reazioni di tipo allergico oculari, affaticamento e/o sonnolenza, e bocca secca. L'uso di brimonidina è stato associato ad una minima diminuzione della pressione sanguigna. Alcuni pazienti a cui era stato somministrato SIMBRINZA hanno avuto una diminuzione della pressione sanguigna simile a quella osservata con l'uso di brimonidina in monoterapia.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio con SIMBRINZA, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La ventilazione del paziente deve essere mantenuta.

A causa della brinzolamide contenuta in SIMBRINZA, possono verificarsi squilibrio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi e possibili effetti a livello del sistema nervoso centrale. Devono essere tenuti sotto controllo i livelli di elettroliti nel siero (in modo particolare il potassio) ed i livelli di pH del sangue.



Le informazioni sull'ingestione accidentale della brimonidina contenuta in SIMBRINZA negli adulti sono molto limitate. L'unica reazione avversa ad oggi riportata è l'ipotensione. E' stato riportato che l'episodio ipotensivo è stato seguito da ipertensione reattiva.

Il sovradosaggio orale di altri agonisti  $\alpha$ -adrenergici è stato riportato causare sintomi quali ipotensione, astenia, vomito, letargia, sedazione, bradicardia, aritmia, miosi, apnea, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria e crisi convulsiva.

#### Popolazione pediatrica

Sono state riportate reazioni avverse gravi in seguito all'ingestione involontaria da parte di soggetti pediatrici della brimonidina contenuta in SIMBRINZA. I soggetti hanno manifestato sintomi di depressione del SNC, coma tipicamente momentaneo o bassi livelli di coscienza, letargia, sonnolenza, ipotonia, bradicardia, ipotermia, pallore, depressione respiratoria e apnea, e necessità di ricovero per cure intensive con intubazione se indicato. E' stato riportato che tutti i soggetti hanno avuto un pieno recupero, generalmente entro 6-24 ore.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, Preparati antiglaucoma e miotici, Codice ATC: S01EC54

#### Meccanismo d'azione

SIMBRINZA contiene due principi attivi: brinzolamide e brimonidina tartrato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto (GAA) e ipertensione oculare bloccando la secrezione di umore acqueo a livello dei processi ciliari dell'occhio. Nonostante sia brinzolamide che brimonidina abbassino la PIO bloccando la secrezione di umore acqueo, i loro meccanismi di azione sono differenti.

Brinzolamide agisce inibendo l'enzima anidrasi carbonica (CA-II) a livello dell'epitelio ciliare, ciò riduce la formazione di ioni bicarbonato con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluido attraverso l'epitelio ciliare, risultante nella diminuzione della formazione dell'umore acqueo. Brimonidina, un agonista alfa-2 adrenergico, inibisce l'enzima adenilato ciclasi e sopprime la formazione cAMP-dipendente dell'umore acqueo. In aggiunta, la somministrazione di brimonidina risulta in un aumento del deflusso uveosclerale.

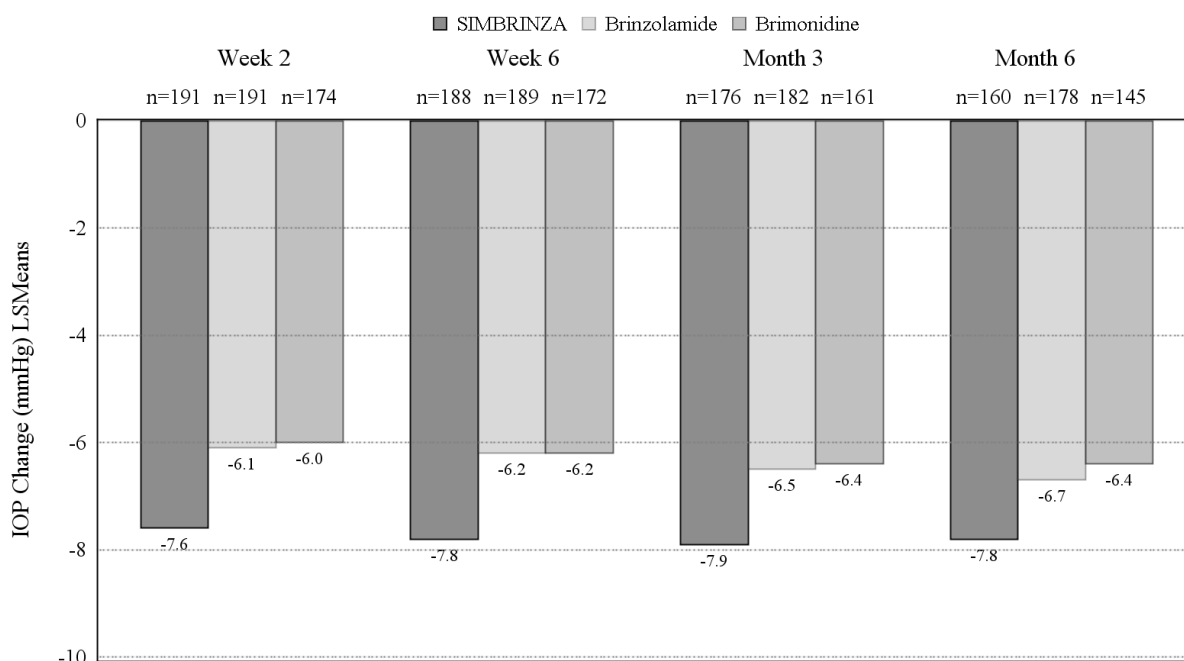
#### Effetti farmacodinamici

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Monoterapia*

In uno studio clinico della durata di 6 mesi, controllato, "contribution of elements", in cui sono stati arruolati 560 pazienti con glaucoma ad angolo aperto (inclusa pseudoesfoliazione o dispersione del pigmento) e/o ipertensione oculare che, ad opinione dello sperimentatore, erano insufficientemente controllati in monoterapia o già in cura con più medicinali in grado di ridurre la PIO, e che presentavano una PIO media diurna al basale di 26 mmHg, l'effetto di riduzione della PIO diurna media di SIMBRINZA somministrato due volte al giorno è risultato di circa 8 mmHg. Riduzioni statisticamente superiori nella PIO diurna media sono state osservate con SIMBRINZA rispetto a brinzolamide 10 mg/ml o brimonidina 2 mg/ml somministrate due volte al giorno a tutte le visite durante lo studio (Figura 1).

**Figura 1 Cambiamenti nella PIO diurna media<sup>a</sup> (9 am, +2 ore, +7 ore) dal basale (mmHg) - Studio contribution of elements**



<sup>a</sup> il metodo dei minimi quadrati deriva da un modello statistico che tiene conto del centro clinico in studio, della stratificazione della PIO al basale alle ore 9 AM, e delle misurazioni della PIO correlate nello stesso paziente. Tutte le differenze nei trattamenti (SIMBRINZA versus componenti individuali) erano statisticamente significative con  $p=0,0001$  o meno.

Le riduzioni della PIO media dal basale ad ogni time point ad ogni visita sono risultate maggiori con SIMBRINZA (da 6 a 9 mmHg) che in monoterapia sia con brinzolamide (da 5 a 7 mmHg) che brimonidina (da 4 a 7 mmHg). La percentuale media di riduzione della PIO dal basale con SIMBRINZA variava dal 23 al 34%. Al Mese 6 le percentuali di pazienti con una misurazione della PIO minore di 18 mmHg sono risultate maggiori nel gruppo trattato con SIMBRINZA rispetto al gruppo trattato con brinzolamide in 11 delle 12 valutazioni e nel gruppo trattato con SIMBRINZA rispetto a quello trattato con brimonidina in tutte e 12 le valutazioni. Al time point +2 h (che corrisponde al picco di efficacia della mattina) per la visita di efficacia primaria al Mese 3, la percentuale di pazienti con PIO minore di 18 mmHg era del 68,8% nel gruppo di SIMBRINZA, 42,3% nel gruppo di brinzolamide, e 44,0% nel gruppo di brimonidina.

In uno studio clinico controllato, di non inferiorità, della durata di 6 mesi, in cui sono stati arruolati 890 pazienti con glaucoma ad angolo aperto (inclusa pseudoefoliazione o dispersione del pigmento) e/o ipertensione oculare che, ad opinione dello sperimentatore, erano insufficientemente controllati in monoterapia o già in cura con diversi medicinali in grado di ridurre la PIO, e che avevano una PIO basale diurna media tra i 26 e 27 mmHg, è stata dimostrata la non inferiorità di SIMBRINZA in confronto a brinzolamide 10 mg/mL + brimonidina 2 mg/mL somministrati in concomitanza ad ogni visita durante tutta la durata dello studio rispetto alla riduzione dal basale della PIO media diurna (Tabella 1).

**Tabella 1 Confronto del cambiamento della PIO diurna media (mmHg) dal basale– Studio di non inferiorità**

Visita	SIMBRINZA Media <sup>a</sup>	Brinzolamide + Brimonidine Media <sup>a</sup>	Differenza Media <sup>a</sup> (95% CI)
Settimana 2	-8.4 (n=394)	-8.4 (n=384)	-0.0 (-0.4, 0.3)
Settimana 6	-8.5 (n=384)	-8.4 (n=377)	-0.1 (-0.4, 0.2)
Mese 3	-8.5 (n=384)	-8.3 (n=373)	-0.1 (-0.5, 0.2)
Mese 6	-8.1 (n=346)	-8.2 (n=330)	0.1 (-0.3, 0.4)

<sup>a</sup>Il metodo dei minimi quadrati deriva da un modello statistico che tiene conto del centro clinico in studio, della stratificazione della PIO al basale alle ore 9 AM, e delle misurazioni della PIO correlate nello stesso paziente

Le riduzioni medie della PIO rispetto al basale ad ogni time point di ogni visita con SIMBRINZA o con i componenti individuali somministrati in concomitanza sono risultati simili (da 7 a 10 mmHg). Le riduzioni percentuali medie della PIO dal basale con SIMBRINZA variavano dal 25 al 37%. Le percentuali di pazienti con una misurazione della PIO minore di 18 mmHg sono risultate simili durante le visite dello studio per lo stesso time point durante il Mese 6 nei gruppi di SIMBRINZA e brinzolamide + brimonidina. Al time point +2 h (il periodo corrispondente al picco di efficacia del mattino) durante la visita di efficacia primaria al Mese 3, la percentuale di pazienti con una PIO minore di 18 mmHg era del 71,6% in entrambi i gruppi in studio.

#### *Terapia in associazione*

I dati clinici sull'uso di SIMBRINZA in associazione agli analoghi delle prostaglandine (PGA) hanno anche mostrato un'efficacia nella riduzione della PIO superiore di SIMBRINZA + PGA rispetto alla sola PGA. Nello studio CQVJ499A2401, SIMBRINZA + PGA (cioè travoprost, latanoprost o bimatoprost) ha dimostrato un'efficacia nella riduzione della PIO superiore rispetto al basale in confronto al Veicolo + PGA dopo 6 settimane di trattamento, con differenza tra i trattamenti nella variazione media aggiustata dal modello rispetto al basale nella PIO diurna di -3,44 mmHg (IC 95%, -4,2, -2,7; valore p <0,001).

Dati clinici sull'uso di SIMBRINZA in associazione ai colliri in combinazione fissa travoprost-timololo maleato, soluzione hanno anche mostrato un'efficacia di riduzione della PIO superiore di SIMBRINZA + travoprost-timololo maleato rispetto al solo travoprost-timololo maleato. Nello studio CQVJ499A2402, il collirio SIMBRINZA + travoprost-timololo maleato ha dimostrato un'efficacia di riduzione della PIO inferiore rispetto al basale in confronto al collirio Veicolo + travoprost-timololo dopo 6 settimane di trattamento, con differenza tra i trattamenti nella variazione media aggiustata dal modello rispetto al basale nella PIO diurna di -2,15 mmHg (IC 95%, -2,8, -1,5; valore p <0,001).

Il profilo di sicurezza di SIMBRINZA in terapia di associazione era simile a quello osservato con la monoterapia di SIMBRINZA.

Non ci sono dati di sicurezza e efficacia per la terapia in associazione oltre le 6 settimane.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con SIMBRINZA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del glaucoma e dell'ipertensione oculare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Brinzolamide è assorbita attraverso la cornea in seguito a somministrazione topica oculare. La sostanza è anche assorbita nel circolo sistemico dove si lega saldamente all'anidrasi carbonica nei globuli rossi (RBC). Le concentrazioni plasmatiche sono molto basse. L'emivita di eliminazione nel sangue (>100 giorni) viene prolungata nell'uomo a causa del legame dei RBC all'anidrasi carbonica.

Brimonidina è rapidamente assorbita nell'occhio a seguito della somministrazione a livello topico. Nei conigli, le concentrazioni oculari massime sono state raggiunte in meno di un'ora nella maggioranza dei casi. Le concentrazioni massime nel plasma umano sono <1 ng/mL e sono state raggiunte entro <1 ora. I livelli plasmatici diminuiscono con un'emivita di circa 2-3 ore. Durante la somministrazione cronica non si verifica accumulo.

In uno studio clinico con somministrazione topico-oculare, che confronta la farmacocinetica sistemica di SIMBRINZA somministrato due o tre volte al giorno con brinzolamide e brimonidina somministrate individualmente utilizzando le stesse due posologie, la farmacocinetica totale allo stato stazionario di brinzolamide e di N-desetil-brinzolamide nel sangue sono risultate simili tra il prodotto combinato e brinzolamide somministrata da sola. Allo stesso modo, la farmacocinetica nel sangue allo stato stazionario di brimonidina in combinazione è risultata simile a quella osservata in brimonidina somministrata da sola con l'eccezione del gruppo trattato due volte al giorno con SIMBRINZA, per il quale la AUC<sub>0-12 h</sub> media è risultata di circa il 25% più bassa rispetto a quella di brimonidina somministrata da sola due volte al giorno.

### Distribuzione

Studi nei conigli hanno mostrato che le concentrazioni oculari massime di brinzolamide in seguito a somministrazione topica si trovano nei tessuti anteriori quali cornea, congiuntiva, umore acqueo e corpo irido-ciliare. La ritenzione nei tessuti oculari è prolungata a causa del legame all'anidrasi carbonica. Brinzolamide è legata moderatamente (circa il 60%) alle proteine plasmatiche umane.

Brimonidina mostra un'affinità per i tessuti pigmentati degli occhi, in particolare il corpo irido-ciliare, a causa delle sue note proprietà di legame alla melanina. Comunque, dati di sicurezza clinici e non clinici hanno mostrato che è ben tollerata e sicura durante la somministrazione cronica.

### Biotrasformazione

Brinzolamide è metabolizzata dagli isoenzimi epatici del citocromo P450, nello specifico CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Il metabolita primario è N-desetil-brinzolamide seguito dai metaboliti N-desmetossipropil e O-desmetil così come un analogo dell'acido N-propionico formato dall'ossidazione della catena N-propilica laterale di O-desmetil-brinzolamide. Brinzolamide e N-desetil-brinzolamide a concentrazioni almeno 100 volte superiori ai livelli sistemici massimi non inibiscono gli isoenzimi del citocromo P450.

Brimonidina è metabolizzata in maniera estesa dall'aldeide ossidasi epatica, con formazione di 2-ossibrimonidina, 3-ossibrimonidina e 2,3-diossibrimonidina come maggiori metaboliti. E' stato anche osservato il taglio ossidativo dell'anello di imidazolina a 5-bromo-6-guanidinochinossalina.

### Eliminazione

La brinzolamide è eliminata non modificata principalmente nelle urine. Nell'uomo, la brinzolamide e l'N-desetil-brinzolamide che si trovano nelle urine rappresentano circa il 60% e il 6% della dose, rispettivamente. I dati nei ratti mostrano una parte di escrezione a livello biliare (circa 30%) sottoforma di metaboliti.

La brimonidina è eliminata principalmente nelle urine sotto forma di metaboliti. Nei ratti e nelle scimmie, i metaboliti urinari rappresentano dal 60 al 75% delle dosi orali o intravenose.

#### Linearità/Non linearità

Le farmacocinetiche della brinzolamide sono intrinsecamente non lineari a causa del legame saturo all'anidrasi carbonica nel sangue e nei vari tessuti. L'esposizione dello stato stazionario non aumenta in maniera proporzionale alla dose.

Al contrario, la brimonidina mostra farmacocinetiche lineari al di sopra dell'intervallo di dose clinicamente terapeutico.

#### Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

SIMBRINZA è formulato per agire localmente all'interno dell'occhio. La valutazione dell'esposizione oculare nell'uomo a dosi efficaci non è fattibile. La relazione farmacocinetica/farmacodinamica nell'uomo per la riduzione della PIO non è stata stabilita.

#### Altre popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi con SIMBRINZA per determinare gli effetti legati a età, razza, e insufficienza renale o epatica. Uno studio con brinzolamide in soggetti giapponesi versus soggetti non-giapponesi ha mostrato farmacocinetiche sistemiche simili nei due gruppi. In uno studio con brinzolamide in soggetti con compromissione renale, è stato dimostrato un aumento da 1,6 a 2,8 volte dell'esposizione sistemica a brinzolamide e N-desetil-brinzolamide tra soggetti normali e con compromissione renale moderata. Questo aumento della concentrazione nei globuli rossi allo stato stazionario di materiale correlato al farmaco non ha inibito l'attività di anidrasi carbonica del globulo rosso a livelli associati ad effetti indesiderati sistemici. Comunque, il prodotto combinato non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 mL/minuto).

La  $C_{max}$ , l'AUC e l'emivita di eliminazione della brimonidina sono risultate simili negli anziani (>65 di età) in confronto ai giovani. Gli effetti della compromissione renale ed epatica sulla farmacocinetica sistemica di brimonidina non sono stati valutati. Data la bassa esposizione sistemica alla brimonidina in seguito a somministrazione topica oculare, ci si aspetta che i cambiamenti dell'esposizione nel plasma non siano clinicamente rilevanti.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica sistemica di brinzolamide e brimonidina, da sole o in combinazione, non è stata studiata nei pazienti pediatrici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Brinzolamide

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a singola dose, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Sono stati osservati degli effetti in studi non clinici di riproduzione ed in studi di sviluppo tossicologico solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana indicando poca rilevanza sull'uso clinico. Nei conigli, dosi orali, tossiche per la madre, di brinzolamide fino a 6 mg/kg/die (261 volte la dose clinica giornaliera raccomandata di 23 µg/kg/die) non hanno evidenziato alcun effetto sullo sviluppo del feto. Nei ratti dosi di brinzolamide di 18 mg/kg/die (783 volte la dose clinica giornaliera raccomandata), ma non a dosi di 6 mg/kg/die, hanno mostrato una ossificazione lievemente ridotta del cranio e dello sterno dei feti.

Questi risultati sono stati associati ad acidosi metabolica con una riduzione della crescita di peso corporeo nelle madri e riduzione di peso dei feti. Riduzioni nei pesi dei feti dose-dipendenti sono state osservate in piccoli di madri trattate con dosi da 2 a 18 mg/kg/die. Durante l'allattamento, il livello a cui non si è prodotto effetto avverso nella prole è stato di 5 mg/kg/die.

### Brimonidina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Glicole propilenico  
Carbomer 974P  
Acido borico  
Mannitolo  
Sodio cloruro  
Tyloxapol  
Acido cloridrico e/o sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

4 settimane dalla prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi da 8 mL rotondi, opachi, di polietilene a bassa densità (LDPE) con contagocce in LDPE e tappo a vite in polipropilene bianco contenenti 5 mL di sospensione.

Astucci contenenti 1 o 3 flaconi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/933/001-002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014  
Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2019

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberga  
Germania

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcellona  
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO PER FLACONE DA 5 ml**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml collirio, sospensione  
brinzolamide/brimonidina tartrato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide e 2 mg di brimonidina tartrato.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Benzalconio cloruro, glicole propilenico, carbomer 974P, acido bórico, mannitolo, sodio cloruro, tyloxapol, acido cloridrico e/o sodio idrossido (per aggiustare il pH) e acqua depurata. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Collirio, sospensione

1 x 5 ml

3 x 5 ml

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso oftalmico.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura.

Apertura:

Apertura (1):

Apertura (2):

Apertura (3):

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

simbrinza

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml collirio  
brinzolamide/brimonidina tartrato

Uso oftalmico

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5 ml

**6. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### **SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml collirio, sospensione** brinzolamide/brimonidina tartrato

**Leggere attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'oculista o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'oculista o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è SIMBRINZA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SIMBRINZA
3. Come usare SIMBRINZA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SIMBRINZA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è SIMBRINZA e a cosa serve**

SIMBRINZA contiene due principi attivi, brinzolamide e brimonidina tartrato. La brinzolamide appartiene alla classe di medicinali chiamati inibitori dell'anidrasi carbonica e la brimonidina tartrato appartiene alla classe di medicinali chiamati agonisti del recettore alfa-2 adrenergico. Entrambe le sostanze riducono la pressione nell'occhio.

SIMBRINZA è utilizzato per abbassare la pressione all'interno degli occhi nei pazienti adulti (di età di 18 anni e oltre) che soffrono di una malattia agli occhi nota come glaucoma o ipertensione oculare nei quali l'alta pressione all'interno degli occhi non può essere controllata in maniera efficace con un unico medicinale.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare SIMBRINZA**

##### **Non usi SIMBRINZA**

- se è allergico a brinzolamide o brimonidina tartrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico alle sulfonamidi (esempi includono i medicinali usati per trattare diabete e infezioni ed anche i diuretici (compresse))
- se sta assumendo inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) (ad esempio medicinali per il trattamento della depressione o del Parkinson) o certi antidepressivi. Informi il medico se sta assumendo qualsiasi farmaco antidepressivo
- se ha problemi renali gravi
- se ha troppa acidità nel sangue (condizione denominata acidosi ipercloremica)
- in neonati e bambini di età inferiore ai 2 anni.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, all'oculista o al farmacista prima di usare SIMBRINZA se ha o ha avuto in passato:

- problemi al fegato
- una tipologia di pressione elevata negli occhi chiamata glaucoma ad angolo stretto
- problemi di occhio secco o alla cornea
- cardiopatia coronarica (i sintomi possono includere dolore o costrizione al petto, difficoltà a respirare o soffocamento), insufficienza cardiaca, pressione sanguigna alta o bassa
- depressione
- circolazione sanguigna disturbata o ridotta (come ad esempio malattia di Raynaud, sindrome di Raynaud o insufficienza cerebrale)
- se ha mai sviluppato una grave eruzione della pelle o desquamazione della pelle, vescicole e/o ulcere in bocca dopo aver utilizzato SIMBRINZA o altri medicinali correlati.

Faccia particolare attenzione con SIMBRINZA:

Sono state riportate reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica in associazione al trattamento con brinzolamide. Se nota un qualsiasi sintomo correlato a queste reazioni cutanee gravi descritte al paragrafo 4 interrompa il trattamento con SIMBRINZA e si rivolga immediatamente al medico.

Se porta lenti a contatto morbide, non usi il collirio mentre indossa le lenti. (Vedere il paragrafo riportato sotto "Utilizzo di lenti a contatto – SIMBRINZA contiene benzalconio cloruro").

### **Bambini e adolescenti**

SIMBRINZA non è destinato all'uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni poichè non è stato studiato in questa fascia di età. E' particolarmente importante che questo medicinale non sia usato nei bambini al di sotto dei 2 anni (vedere il paragrafo sopra 'Non usi SIMBRINZA') perchè potrebbe non essere sicuro.

### **Altri medicinali e SIMBRINZA**

Informi il medico, l'oculista o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SIMBRINZA può avere effetto su altri medicinali o subire l'effetto di altri medicinali che sta utilizzando, inclusi altri colliri per il trattamento del glaucoma.

Informi il medico se sta assumendo o intende assumere uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali che abbassano la pressione sanguigna
- medicinali per il cuore, inclusa la digossina (utilizzata per trattare patologie cardiache)
- altri medicinali per la cura del glaucoma che curano anche malattie da alte quote noti come acetazolamide, metazolamide e dorzolamide
- medicinali che hanno effetto sul metabolismo quali clorpromazina, metilfenidato e reserpina
- antivirali, antiretrovirali (usati per il trattamento del Virus da Immunodeficienza (HIV)) o antibiotici
- medicinali antilievito o antifungini
- inibitori delle monoamino ossidasi (MAO), o antidepressivi inclusi amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, mianserina, venlafaxina e duloxetina.
- anestetici
- sedativi, oppiacei, o barbiturici.

Informi il medico anche se è stata modificata la dose di un qualsiasi medicinale che sta assumendo.

### **SIMBRINZA con alcol**

Se consuma regolarmente alcol, chiedi consiglio al medico, oculista o farmacista prima di prendere questo medicinale. L'alcol può avere effetto su SIMBRINZA.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico, all'oculista o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Si raccomanda alle donne in età fertile di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con SIMBRINZA. L'uso di SIMBRINZA non è raccomandato in gravidanza. Non usi SIMBRINZA se non chiaramente prescritto dal medico.

Se sta allattando con latte materno, deve sapere che SIMBRINZA può essere escreto nel latte; pertanto l'uso di SIMBRINZA non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Potrebbe avere una visione offuscata o anomala per un certo periodo dopo l'uso di SIMBRINZA. SIMBRINZA può anche causare capogiri, affaticamento o stanchezza in alcuni pazienti.

Non guidi o usi macchinari fino alla scomparsa di tali sintomi.

### **Utilizzo di lenti a contatto – SIMBRINZA contiene benzalconio cloruro**

Questo medicinale contiene 0,15 mg di benzalconio cloruro per 5 ml che è equivalente a 0,03 mg/ml.

Benzalconio cloruro può essere assorbito dalle lenti a contatto morbide e può portare al cambiamento del loro colore. Tolga le lenti a contatto prima di usare questo medicinale e aspetti 15 minuti prima di riapplicarle. Benzalconio cloruro può anche causare irritazione agli occhi specialmente se ha l'occhio secco o disturbi alla cornea (lo strato trasparente più superficiale dell'occhio). Se prova una sensazione anomala all'occhio, di bruciore o dolore dopo aver usato questo medicinale, parli con il medico.

## **3. Come usare SIMBRINZA**

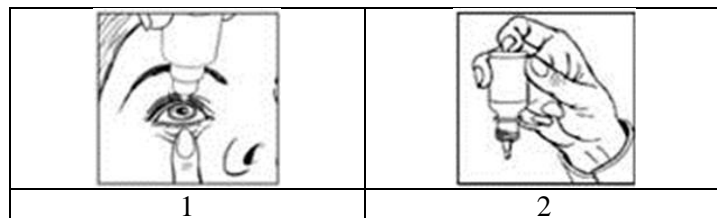
Usi sempre questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, dell'oculista o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, l'oculista o il farmacista.

Usi SIMBRINZA solo per gli occhi. Non ingerire o iniettare.

**La dose raccomandata** è una goccia nell'occhio(i) affetto(i) due volte al giorno. Usare alla stessa ora ogni giorno.

### **Modalità di utilizzo**

Lavare le mani prima di iniziare



Agitare bene prima dell'uso.

Sviti il tappo. Dopo la rimozione del tappo, se l'anello mobile di protezione è allentato, lo elimini prima di usare il medicinale.

Non tocchi il contagocce con le dita quando apre o chiude il flacone. Potrebbe infettare il collirio. Prenda il flacone, lo capovolga e lo tenga tra il pollice e l'indice.

Pieggi indietro la testa.

Abbassi la palpebra inferiore con un dito pulito, così da formare una "tasca" tra la palpebra e l'occhio. La goccia andrà inserita là (figura 1).

Tenga la punta del flacone vicino all'occhio. Usi lo specchio se può aiutarla.

Non tocchi l'occhio o la palpebra, le aree circostanti o altre superfici con la punta del flacone.

Potrebbe infettare il collirio.

Prema delicatamente la base del flacone per far uscire una goccia di SIMBRINZA.

Non prema con forza il flacone: esso è progettato per funzionare con una leggera pressione sul fondo (figura 2).

Per diminuire la quantità di medicinale che potrebbe distribuirsi nel resto dell'organismo dopo l'applicazione del collirio, chiuda l'occhio e prema leggermente con un dito l'angolo dell'occhio, vicino al naso per almeno 2 minuti.

**Se deve mettere il collirio in entrambi gli occhi**, ripeta i passaggi per l'altro occhio. Non è necessario chiudere e agitare il flacone prima di usare il collirio nell'altro occhio. Riavviti bene il tappo immediatamente dopo l'uso.

**Se sta usando altri colliri così come SIMBRINZA**, attenda almeno cinque minuti tra l'instillazione di SIMBRINZA e dell'altro collirio.

**Se una goccia non entra nell'occhio**, riprovi.

**Se prende più SIMBRINZA di quanto deve**

Lavi subito l'occhio con acqua tiepida. Non usi il collirio fino all'ora della dose successiva.

Adulti che hanno accidentalmente ingerito medicinali contenenti brimonidina hanno avuto una diminuzione del battito cardiaco, una diminuzione della pressione sanguigna che poteva essere seguita da un aumento della pressione sanguigna, insufficienza cardiaca, difficoltà a respirare ed effetti sul sistema nervoso. Se dovessero presentarsi, contatti il medico immediatamente.

Sono stati riportati effetti indesiderati gravi in bambini che hanno accidentalmente ingerito medicinali contenenti brimonidina. Alcuni segni includono sonnolenza, fiacchezza, bassa temperatura corporea, pallore e difficoltà respiratorie. Se dovessero presentarsi, contatti immediatamente il medico.

In caso di ingestione involontaria di SIMBRINZA, contatti immediatamente il medico.

**Se dimentica di prendere SIMBRINZA**

Prosegua il trattamento con la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non usi più di una goccia nell'occhio(i) affetto(i), due volte al giorno.

**Se interrompe il trattamento con SIMBRINZA**

Non interrompa il trattamento con SIMBRINZA senza averne parlato con il medico. Se interrompe il trattamento con SIMBRINZA, la pressione intraoculare non sarà controllata, con possibile perdita della vista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'oculista o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'uso di questo medicinale e chiedi subito un supporto medico poichè potrebbe essere segno di una reazione al medicinale. La frequenza di una reazione allergica al medicinale non è nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

- Gravi reazioni alla pelle, inclusi rash o rossore o prurito al corpo o agli occhi
- Problemi respiratori
- Dolore al petto, battito cardiaco irregolare

Contatti immediatamente il medico in caso di estrema stanchezza o capogiri.

Con SIMBRINZA e altri medicinali contenenti brinzolamide o brimonidina separatamente sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Interrompa il trattamento con SIMBRINZA e si rivolga immediatamente al medico se nota uno dei seguenti sintomi:

- chiazze rossastre non in rilievo sul tronco, con l'aspetto di un bersaglio o circolari, spesso con vescicole centrali, desquamazione della pelle, ulcere di bocca, gola, naso, genitali e occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

**Comuni** (possono interessare fino ad 1 utilizzatore su 10)

- Effetti sull'occhio: congiuntivite allergica (allergia all'occhio), infiammazione della superficie oculare, dolore oculare, fastidio oculare, visione offuscata o anomala, occhi rossi
- Effetti indesiderati generali: sonnolenza, capogiro, gusto sgradevole, bocca secca

**Non comuni** (possono interessare fino ad 1 utilizzatore su 100)

- Effetti sull'occhio: danno della superficie oculare con perdita di cellule, infiammazione della palpebra, formazione di depositi sulla superficie oculare, sensibilità alla luce, gonfiore dell'occhio (che interessa la cornea o la palpebra), occhio secco, secrezione oculare, occhi umidi, rossore alle palpebre, sensibilità oculare anomala o diminuita, occhio stanco, visione ridotta, visione doppia, residui di farmaco negli occhi.
- Effetti indesiderati generali: diminuzione della pressione sanguigna, dolore al petto, battito cardiaco irregolare, frequenza cardiaca lenta o veloce, palpitazioni, difficoltà a dormire (insonnia), incubi, depressione, debolezza generalizzata, mal di testa, capogiro, nervosismo, irritabilità, malessere generale, perdita della memoria, fiato corto, asma, sangue dal naso, sintomi del raffreddore, gola o naso secchi, mal di gola, gola irritata, tosse, naso che cola, naso chiuso, starnuti, infezione sinusale, congestione al petto, ronzio all'orecchio, indigestione, gas intestinale o mal di stomaco, nausea, diarrea, vomito, sensazione anomala in bocca, aumento dei sintomi allergici sulla pelle, rash, sensazione anomala sulla pelle, perdita di capelli, prurito generale, aumento dei livelli di cloro nel sangue, o esami del sangue che mostrano una diminuzione della conta dei globuli rossi, dolore, dolore dorsale, dolore muscolare o spasmi, dolore renale come mal di schiena in zona lombare, diminuzione della libido, difficoltà sessuale maschile

**Molto raro** (può interessare fino ad 1 paziente su 10 000)

- Effetti sull'occhio: diminuzione nella dimensione della pupilla
- Effetti indesiderati generali: svenimento, aumento della pressione sanguigna

**Non noto** (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

- Effetti sull'occhio: diminuzione della crescita delle ciglia
- Effetti indesiderati generali: tremore, diminuzione della sensibilità, perdita del gusto, esami del sangue che mostrano valori anomali della funzionalità del fegato, gonfiore del viso, dolore alle giunture, urinazione frequente, dolore al petto, gonfiore alle estremità, chiazze rossastre non in rilievo sul tronco, con l'aspetto di un bersaglio o circolari, spesso con vescicole centrali, desquamazione della pelle, ulcere di bocca, gola, naso, genitali e occhi che possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere potenzialmente pericolose per la vita (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'oculista o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare SIMBRINZA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sull'astuccio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per prevenire infezioni, gettare il flacone 4 settimane dopo la prima apertura e usare un nuovo flacone. Scriva la data di apertura nello spazio apposito sull'astuccio.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi all'oculista o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene SIMBRINZA**

- I principi attivi sono brinzolamide e brimonidina tartrato. Un ml di sospensione contiene 10 mg di brinzolamide e 2 mg di brimonidina tartrato equivalenti a 1,3 mg di brimonidina.
- Gli altri componenti sono benzalconio cloruro (vedere il paragrafo 2 "Utilizzo di lenti a contatto - SIMBRINZA contiene benzalconio cloruro"), glicole propilenico, carbomer 974P, acido borico, mannitolo, sodio cloruro, tyloxapol, acido cloridrico e/o sodio idrossido e acqua depurata.

Piccole quantità di acido cloridrico e/o idrossido di sodio sono aggiunte per mantenere i normali livelli di acidità (livelli di pH).

### **Descrizione dell'aspetto di SIMBRINZA e contenuto della confezione**

SIMBRINZA collirio, sospensione, è un liquido (sospensione da bianca a biancastra) fornito in una confezione contenente uno o tre flaconi di plastica da 5 ml con tappo a vite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norimberga  
Germania

Siegfried El Masnou, S.A.  
Camil Fabra 58  
El Masnou  
08320 Barcellona  
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00



**Ελλάδα**

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

**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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.