

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 2 mg brimonidintartrat motsvarande 1,3 mg brimonidin.

### Hjälpämne med känd effekt:

En ml suspension innehåller 0,03 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, suspension (ögondroppar).

Vit till benvit homogen suspension, pH cirka 6,5.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos vuxna patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni då monoterapi inte gett en tillräcklig sänkning av det intraokulära trycket (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### Användning för vuxna, inklusive äldre

Rekommenderad dos är en droppe SIMBRINZA i det (de) påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

##### Glömd dos

Om en dos glöms bort, ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

##### Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

SIMBRINZA har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion och försiktighet rekommenderas därför i denna population (se avsnitt 4.4).

SIMBRINZA har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller på patienter med hyperkloremisk acidosis. Eftersom brinzolamidkomponenten i SIMBRINZA och dess metabolit främst utsöndras av njurarna är SIMBRINZA kontraindicerat för sådana patienter (se avsnitt 4.3).

##### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för SIMBRINZA för barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

SIMBRINZA är av säkerhetsskäl kontraindicerat hos nyfödda och barn under 2 år för sänkning av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) vid öppenvinkelglaukom eller okulär hypertoni då monoterapi inte gett en tillräcklig sänkning av det intraockulära trycket (se avsnitt 4.3).

#### Administreringsätt

För okulär användning.

Patienter ska instrueras att skaka flaskan väl före användning.

Då nasolakrimal oklusion används och ögonen sluts under 2 minuter reduceras det systemiska upptaget. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka den lokala verknigen (se avsnitt 4.4).

För att förhindra att droppspetsen och lösningen kontamineras måste man vara noga med att inte vidröra ögonlocken, omgivande områden eller andra ytor med flaskans droppspets. Patienter ska instrueras att hålla flaskan ordentligt stängd när den inte används.

SIMBRINZA kan användas samtidigt med andra topikala ögonläkemedel för att sänka intraokulärt tryck. Om mer än ett topikalt ögonläkemedel används måste de administreras med minst fem minuters mellanrum.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot sulfonamider (se avsnitt 4.4)

Patienter som behandlas med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (se avsnitt 4.5)

Patienter som behandlas med antidepressiva medel som påverkar noradrenerg transmission (t.ex. tricykliska antidepressiva medel och mianserin) (se avsnitt 4.5)

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Patienter med hyperkloremisk acidosis

Nyfödda och barn under 2 år (se avsnitt 4.4)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Läkemedlet ska inte injiceras. Patienter ska instrueras att inte svälja SIMBRINZA.

#### Ögoneffekter

SIMBRINZA har inte studerats på patienter med trångvinkelglaukom och rekommenderas inte för användning för dessa patienter.

Den eventuella effekten av brinzolamid på korneal endotelfunktion har inte studerats på patienter med skadad kornea (speciellt patienter med lågt antal endotelceller). Patienter som använder kontaktlinser har inte studerats specifikt, och dessa patienter ska därför följas noggrant under behandling med brinzolamid eftersom karbanhydrashämmare kan påverka korneal hydrering och användning av kontaktlinser kan öka risken för skada på kornea (för ytterligare instruktioner angående användning av kontaktlinser, se nedan under "Bensalkoniumklorid"). Patienter med skadad kornea, som t. ex. patienter med diabetes mellitus eller korneal dystrofi, ska följas noga.

Brimonidintartrat kan ge upphov till allergiska reaktioner i ögonen. Om allergiska reaktioner observeras ska behandlingen upphöra. Fördröjda överkänslighetsreaktioner i ögonen har rapporterats med brimonidintartrat, av vilka vissa har rapporterats ha samband med en ökning av IOP.

Potentiella effekter efter avslutad behandling med SIMBRINZA har inte studerats. Varaktigheten av den IOP-sänkande effekten av SIMBRINZA har inte studerats, men den IOP-sänkande effekten av brinzolamid förväntas kvarstå i 5–7 dagar. Den IOP-sänkande effekten av brimonidin kan vara längre.

## Systemiska effekter

SIMBRINZA innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, som även vid lokal tillförsel absorberas systemiskt. Samma typer av läkemedelsbiverkningar som gäller för sulfonamider kan uppkomma vid lokal administrering, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Vid förskrivningstillfället bör patienterna informeras om tecken och symtom samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppkommer ska SIMBRINZA omedelbart sättas ut.

## Hjärtat

Efter administrering av SIMBRINZA observerades små sänkningar av blodtrycket hos vissa patienter. Försiktighet rekommenderas vid användning av läkemedel som t.ex. blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider samtidigt med SIMBRINZA eller för patienter med svår eller instabil och okontrollerad kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.5).

SIMBRINZA ska användas med försiktighet av patienter med depression, cerebral eller koronar insufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotoni eller thromboangiitis obliterans.

## Syra-/basstörningar

Syra-basstörningar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. SIMBRINZA innehåller brinzolamid, en karbanhydrashämmare, som även vid lokal tillförsel absorberas systemiskt. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare (dvs. syra-basstörningar) kan förekomma även vid topikal tillförsel (se avsnitt 4.5).

SIMBRINZA ska användas med försiktighet till patienter med risk för nedsatt njurfunktion på grund av den möjliga risken för metabolisk acidosis. SIMBRINZA är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

## Nedsatt leverfunktion

SIMBRINZA har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas vid behandling av sådana patienter (se avsnitt 4.2).

## Mental vakenhet

Perorala karbanhydrashämmare kan försämra förmågan hos äldre patienter att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination. SIMBRINZA absorberas systemiskt och därför kan detta uppstå vid topikal administration (se avsnitt 4.7).

## Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för SIMBRINZA för barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år har inte fastställts. Symtom på överdosering av brimonidin (inklusive förlust av medvetandet, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos och apné) har rapporterats hos nyfödda och spädbarn som fått brimonidin som ögondroppar som en del av läkemedelsbehandling av kongenitalt glaukom. SIMBRINZA är därför kontraindicerat för barn under 2 år (se avsnitt 4.3).

Behandling av barn som är 2 år och äldre (särskilt barn som är 2–7 år och/eller väger < 20 kg) rekommenderas inte på grund av risken för CNS-relaterade biverkningar (se avsnitt 4.9).

## Bensalkoniumklorid

SIMBRINZA innehåller bensalkoniumklorid som kan orsaka ögonirritation och missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt med mjuka kontaktlinser ska undvikas. Patienter ska instrueras att ta ut kontaktlinserna innan SIMBRINZA appliceras och att vänta minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation och ge symptom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta. Det ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter vars hornhinna kan riskera att skadas. Patienterna bör följas upp vid frekvent eller långvarigt bruk.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med SIMBRINZA.

SIMBRINZA är kontraindicerat för patienter som behandlas MAO-hämmare och patienter som står på antidepressiva medel som påverkar noradrenerg transmission (t.ex. tricykliska antidepressiva medel och mianserin), (se avsnitt 4.3) Tricykliska antidepressiva medel kan avtrubba det okulära hypotensiva svaret på SIMBRINZA.

Försiktighet rekommenderas på grund av risken för en additiv eller förstärkande effekt med CNS-depressiva medel (t.ex. alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika).

Inga data är tillgängliga om nivån av cirkulerande katekolaminer efter administrering av SIMBRINZA. Försiktighet rekommenderas emellertid för patienter som tar läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer (t.ex. klorpromazin, metylfenidat, reserpin, serotonin-norepinefrin-återupptagshämmare).

Alfaadrenerga agonister (t.ex. brimonidintartrat), som klass, kan reducera puls och blodtryck. Efter administrering av SIMBRINZA observerades små sänkningar av blodtrycket hos vissa patienter. Försiktighet rekommenderas vid användning av läkemedel som t.ex. blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider samtidigt med SIMBRINZA.

Försiktighet rekommenderas vid insättning (eller ändring av dosen) av konkomitanta systemiska läkemedel (oavsett läkemedelsform) som kan interagera med  $\alpha$ -adrenerga agonister eller störa deras aktivitet, dvs. agonister eller antagonister av den adrenerga receptorn (t.ex. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid är en karbanhydrashämmare som absorberas systemiskt även om den tillförs lokalt. Syrabasstörningar har rapporterats med orala karbanhydrashämmare. Risken för interaktioner ska beaktas hos patienter som får SIMBRINZA.

Det finns risk för en additiv effekt till de kända systemeffekterna av karbanhydrashämmare hos patienter som får perorala karbanhydrashämmare och topiskt brinzolamid. Samtidig administrering av SIMBRINZA och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Följande cytokrom P450-isozymer ansvarar för metabolismen av brinzolamid: CYP3A4 (primär), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9. Man kan förvänta sig att CYP3A4-hämmare som ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir och troleandomycin hämmar metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-hämmare ges samtidigt som brinzolamid ska försiktighet iaktas. Ackumulation av brinzolamid är dock osannolik då brinzolamid huvudsakligen utsöndras renalt. Brinzolamid hämmar inte cytokrom P450-isozymer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av SIMBRINZA hos gravida kvinnor. Efter systemisk administrering (givet oralt via sond), var Brinzolamid inte teratogent hos råttor och kaniner. Djurstudier med peroralt brimonidin visar inga direkta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. I djurstudier passerade brimonidin placentan och kom in i fostercirkulationen i begränsad omfattning (se avsnitt 5.3). SIMBRINZA rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om topikalt SIMBRINZA utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att minimala nivåer av brinzolamid utsöndras i modersmjolk efter oral administrering. Brimonidin som administreras oralt utsöndras i bröstmjolk. SIMBRINZA ska inte användas av kvinnor som ammar.

### Fertilitet

Icke-kliniska data visar inga effekter av brinzolamid eller brimonidin på fertilitet. Det finns inga data om effekten av topikal okulär administrering av SIMBRINZA på human fertilitet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

SIMBRINZA har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

SIMBRINZA kan orsaka yrsel, trötthet och/eller dåsigheit, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Tillfällig dimsyn eller andra synstörningar kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om dimsyn uppträder vid instillationen ska patienten vänta med att framföra fordon eller använda maskiner tills synen klarnat.

Orala karbanhydrashämmare kan hos äldre försämra förmågan att utföra uppgifter som kräver mental vakenhet och/eller fysisk koordination (se avsnitt 4.4).

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar med SIMBRINZA doserat två gånger dagligen var de vanligaste biverkningarna okulär hyperemi och okulära reaktioner av allergisk typ vilka uppkom hos cirka 6–7 % av patienterna, och dysgeusi (bitter eller ovanlig smak i munnen efter instillation) vilket uppkom hos cirka 3 % av patienterna.

### Biverkningslista i tabellform

Nedanstående biverkningar har rapporterats under kliniska studier med SIMBRINZA doserat två gånger dagligen och under kliniska studier och övervakning efter godkännandet för försäljning med de enskilda komponenterna brinzolamid och brimonidin. De klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystemklass</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga: nasofaryngit <sup>2</sup> , faryngit <sup>2</sup> , sinuit <sup>2</sup> Ingen känd frekvens: rinit <sup>2</sup>
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: minskat antal röda blodkroppar <sup>2</sup> , ökad halt klorid i blod <sup>2</sup>
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighet <sup>3</sup>
Psykiska störningar	Mindre vanliga: apati <sup>2</sup> , depression <sup>2,3</sup> , sänkt stämningsläge <sup>2</sup> , insomni <sup>1</sup> , minskad sexualdrift <sup>2</sup> , mardrömmar <sup>2</sup> , nervositet <sup>2</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: somnolens <sup>1</sup> , yrsel <sup>3</sup> , dysgeusi <sup>1</sup> Mindre vanliga: huvudvärk <sup>1</sup> , motorisk dysfunktion <sup>2</sup> , amnesi <sup>2</sup> , nedsatt minne <sup>2</sup> , parestesi <sup>2</sup> Mycket sällsynta: synkope <sup>3</sup> Ingen känd frekvens: tremor <sup>2</sup> , hypoestesi <sup>2</sup> , ageusi <sup>2</sup>
Ögon	Vanliga: ögonallergi <sup>1</sup> , keratit <sup>1</sup> , ögonsmärta <sup>1</sup> , obehag i ögonen <sup>1</sup> , dimsyn <sup>1</sup> , onormal syn <sup>3</sup> , okulär hyperemi <sup>1</sup> , konjunktival blekning <sup>3</sup> Mindre vanliga: korneal erosion <sup>1</sup> , kornealt ödem <sup>2</sup> , blefarit <sup>1</sup> , korneala fällningar (keratitprecipitat) <sup>1</sup> , konjunktival störning (papiller) <sup>1</sup> , fotofobi <sup>1</sup> , fotopsi <sup>2</sup> , ögonsvullnad <sup>2</sup> , ögonlocksödem <sup>1</sup> , konjunktivalt ödem <sup>1</sup> , ögontorrhet <sup>1</sup> , utsöndring från ögat <sup>1</sup> , nedsatt synskärpa <sup>2</sup> , ökat tårflöde <sup>1</sup> , pterygium <sup>2</sup> , erytem på ögonlocket <sup>1</sup> , meibomianit <sup>2</sup> , diplopi <sup>2</sup> , bländning <sup>2</sup> , hypoestesi i ögat <sup>2</sup> , skleral pigmentering <sup>2</sup> , subkonjunktival cysta <sup>2</sup> , onormal känsel i ögat <sup>1</sup> , astenopi <sup>1</sup> Mycket sällsynta: uveit <sup>3</sup> , mios <sup>3</sup> Ingen känd frekvens: synstörningar <sup>2</sup> , madaros <sup>2</sup>
Öron och balansorgan	Mindre vanliga: vertigo <sup>1</sup> , tinnitus <sup>2</sup>
Hjärtat	Mindre vanliga: hjärt-lungproblem <sup>2</sup> , angina pectoris <sup>2</sup> , arytm <sup>3</sup> , palpitationer <sup>2,3</sup> , oregelbundna hjärtslag <sup>2</sup> , bradykardi <sup>2,3</sup> , takykardi <sup>3</sup>
Blodkärl	Mindre vanliga: hypotoni <sup>1</sup> Mycket sällsynta: hypertoni <sup>3</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: dyspné <sup>2</sup> , bronkial hyperaktivitet <sup>2</sup> , faryngolaryngeal smärta <sup>2</sup> , svalgtorrhet <sup>1</sup> , hosta <sup>2</sup> , epistaxis <sup>2</sup> , tilltäppning i övre luftvägarna <sup>2</sup> , nästäppa <sup>1</sup> , rinorré <sup>2</sup> , svalgirritation <sup>2</sup> , nästorrhet <sup>1</sup> , postnasalt dropp <sup>1</sup> , nysning <sup>2</sup> Ingen känd frekvens: astma <sup>2</sup>
Magtarmkanalen	Vanliga: muntorrhet <sup>1</sup> Mindre vanliga: dyspepsi <sup>1</sup> , esofagit <sup>2</sup> , bukobehag <sup>1</sup> , diarré <sup>2</sup> , kräkning <sup>2</sup> , illamående <sup>2</sup> , frekventa tarmtömningar <sup>2</sup> , flatulens <sup>2</sup> , oral hypoestesi <sup>2</sup> , oral parestesi <sup>1</sup>
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens: onormala resultat på leverfunktionstest <sup>2</sup>
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: kontaktdermatit <sup>1</sup> , urtikaria <sup>2</sup> , utslag <sup>2</sup> , makulo-papulära utslag <sup>2</sup> , generaliserad klåda <sup>2</sup> , alopeci <sup>2</sup> , stram hud <sup>2</sup> Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4), ansiktsödem <sup>3</sup> , dermatit <sup>2,3</sup> , erytem <sup>2,3</sup>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: ryggsmärta <sup>2</sup> , muskelspasmer <sup>2</sup> , myalgi <sup>2</sup> Ingen känd frekvens: artralgi <sup>2</sup> , smärta i extremitet <sup>2</sup>
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: njursmärta <sup>2</sup> Ingen känd frekvens: pollakiuri <sup>2</sup>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga: erektil dysfunktion <sup>2</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: smärta <sup>2</sup> , obehag i bröstet <sup>2</sup> , onormal känsla <sup>2</sup> , nervositet <sup>2</sup> , irritabilitet <sup>2</sup> , läkemedelsrester <sup>1</sup> Ingen känd frekvens: bröstsmärta <sup>2</sup> , perifera ödem <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup> biverkning som observerats med SIMBRINZA <sup>2</sup> ytterligare biverkning som observerats vid monoterapi med brinzolamid <sup>3</sup> ytterligare biverkning som observerats vid monoterapi med brimonidin	

## Beskrivning av utvalda biverkningar

Dysgeusi var den vanligast förekommande systemiska biverkningen förknippad med behandling med SIMBRINZA (3,4 %). Den orsakas troligen av passage av ögondropparna till nasofarynx via den nasolakrimala kanalen och anses främst bero på brinzolamidkomponenten i SIMBRINZA. Nasolakrimal ocklusion eller försiktigt slutande av ögonlocket efter instillationen kan minska förekomsten av denna biverkan (se avsnitt 4.2).

SIMBRINZA innehåller brinzolamid, som är en karbanhydrashämmare av sulfonamidtyp, vilken absorberas systemiskt. Gastrointestinala, centralnervösa, hematologiska, renala och metabola effekter förknippas vanligen med systemiska karbanhydrashämmare. Samma typ av biverkningar som hänförs till perorala karbanhydrashämmare kan förekomma även vid topikal tillförsel.

Biverkningar som brukar associeras med brimonidinkomponenten i SIMBRINZA inkluderar utvecklingen av ögonreaktioner av allergisk typ, trötthet och/eller dåsighet och muntorrhet. Användningen av brimonidin har associerats med minimala blodtryckssänkningar. Vissa patienter som doserades med SIMBRINZA fick blodtryckssänkningar liknande de som sågs vid användningen av brimonidin som monoterapi.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Vid en överdos av SIMBRINZA bör behandlingen inriktas på symtomen och vara stödjande. Fria luftvägar ska upprätthållas hos patienten.

På grund av brinzolamidkomponenten i SIMBRINZA kan elektrolytobalans, utveckling av acidosis och möjliga effekter på nervsystemet uppkomma. Serumelektrolytnivåer (särskilt kalium) och pH-nivån i blodet ska mätas.

Det finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidinkomponenten i SIMBRINZA för vuxna. Hittills är den enda rapporterade biverkningen hypotoni. Det rapporterades att den hypotensiva episoden följdes av hypertoni som en rebound-effekt.

Perorala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats ge symtom som hypotoni, asteni, kräkning, letargi, sederig, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och krampanfall.

## Pediatrisk population

Allvarliga biverkningar hos barn efter oavsiktligt intag av brimonidinkomponenten i SIMBRINZA har rapporterats. Patienterna fick symtom på CNS-depression, i typfallet tillfällig koma eller låg medvetandegrad, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, andningsdepression och apné, och måste läggas in för intensivvård med intubation när det var indicerat. Alla patienter rapporterades ha tillfrisknat helt, oftast inom 6–24 timmar.



## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, medel vid glaukom samt miotika, ATC-kod: S01EC54

#### Verkningsmekanism

SIMBRINZA innehåller två aktiva substanser: brinzolamid och brimonidintartrat. Dessa två komponenter sänker det intraokulära trycket (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom (OAG) och okulär hypertoni (OHT) genom att undertrycka bildandet av kammarvatten från strålkroppen i ögat. Även om både brinzolamid och brimonidin sänker IOP genom att undertrycka bildandet av kammarvatten, är deras verkningsmekanismer olika.

Brinzolamid verkar genom att hämma enzymet karbanhydras (CA-II) i det ciliära epitelet, vilket minskar bildandet av bikarbonatjoner med följd att transporten av natrium och vätska genom det ciliära epitelet minskar. Detta leder i sin tur till att bildandet av kammarvatten minskar. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hämmar enzymet adenylatcyklas och undertrycker det cAMP-beroende bildandet av kammarvatten. Dessutom leder administrering av brimonidin till en ökning av det uveosklerala utflödet.

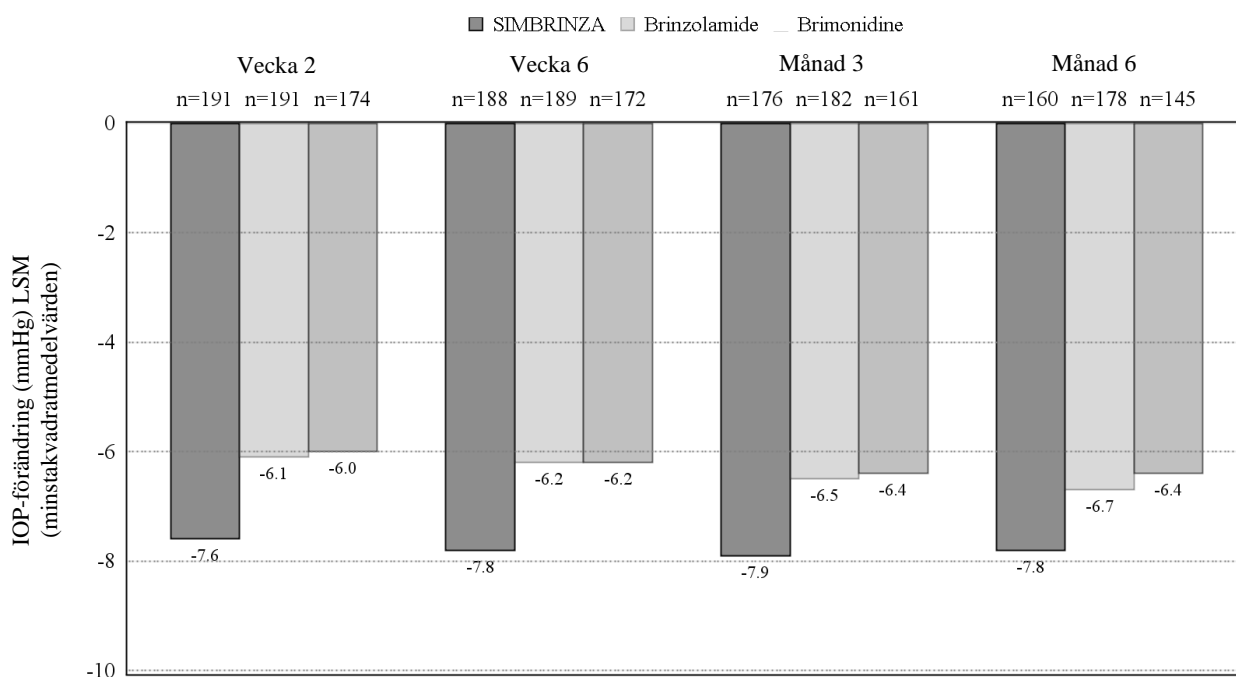
#### Farmakodynamisk effekt

##### Klinisk effekt och säkerhet

###### *Monoterapi*

I en 6-månaders, kontrollerad klinisk studie med bidrag av olika element, på 560 patienter med öppenvinkelglaukom (inklusive pseudoexfoliation eller pigmentspridningskomponent) och/eller okulär hypertoni vilka, enligt prövarens åsikt, var otillräckligt kontrollerade med monoterapi eller redan stod på flera IOP-sänkande läkemedel, och vilka hade ett vid baslinjen genomsnittligt diurnalt IOP på 26 mmHg, var den genomsnittliga diurnala IOP-sänkande effekten av SIMBRINZA doserat två gånger dagligen cirka 8 mmHg. Statistiskt överlägsna sänkningar av genomsnittligt diurnalt IOP observerades med SIMBRINZA jämfört med brinzolamid 10 mg/ml eller brimonidin 2 mg/ml som doserades två gånger dagligen vid alla besök under hela studien (bild 1).

**Bild 1** Genomsnittlig<sup>a</sup> diurnal (9.00, +2 timmar, +7 timmar) IOP-förändring från baslinjen (mmHg) – Studie med bidrag av olika element



<sup>a</sup>Minstakvadratmedelvärden är erhållna från en statistisk modell som gäller för studiekliniken, skiktet för baslinje-IOP kl. 9.00, och korrelerade IOP-mätningar för en och samma patient. Alla behandlingsdifferenser (SIMBRINZA mot enskilda komponenter) var statistiskt signifikanta med  $p=0,0001$  eller lägre.

Genomsnittliga IOP-sänkningar från baslinjen vid varje tidpunkt vid varje besök var större med SIMBRINZA (6 till 9 mmHg) än monoterapi med antingen brinzolamid (5 till 7 mmHg) eller brimonidin (4 till 7 mmHg). Genomsnittliga procentuella IOP-sänkningar från baslinjen med SIMBRINZA varierade mellan 23 och 34 %. Procentandelarna av patienter med ett IOP-värde under 18 mmHg var större i SIMBRINZA-gruppen än i brinzolamidgruppen vid 11 av 12 mätningar till och med månad 6 och större i SIMBRINZA-gruppen än i brimonidgruppen vid alla 12 mätningar till och med månad 6. Vid tidpunkten + 2 timmar (tidpunkten som motsvarade effektmaxvärdet på morgonen) för det primära effektbesöket vid månad 3, var procentandelen patienter med ett IOP under 18 mmHg 68,8 % i SIMBRINZA-gruppen, 42,3 % i brinzolamid-gruppen och 44,0 % i brimonidin-gruppen.

I en 6-månaders, kontrollerad, klinisk non-inferiority-studie på 890 patienter med öppenvinkelglaukom (inklusive pseudoexfoliation eller pigmentspridningskomponent) och/eller okulär hypertoni vilka, enligt prövarens åsikt, var otillräckligt kontrollerade med monoterapi eller redan stod på flera IOP-sänkande läkemedel, och vilka hade ett vid baslinjen genomsnittligt diurnalt IOP på 26 till 27 mmHg, påvisades non-inferiority för SIMBRINZA jämfört med samtidig dosering av brinzolamid 10 mg/ml + brimonidin 2 mg/ml vid alla besök under hela studien med hänsyn till den genomsnittliga diurnala IOP-sänkningen från baslinjen (tabell 1).

**Tabell 1** Jämförelse av förändring av genomsnittligt diurnalt IOP (mmHg) från baslinjen – non-inferiority-studie

Besök	SIMBRINZA Genomsnitt <sup>a</sup>	Brinzolamid + brimonidin Genomsnitt <sup>a</sup>	Differens Genomsnitt <sup>a</sup> (95 % CI)
Vecka 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Vecka 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Månad 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Månad 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3; 0,4)

<sup>a</sup> Minstakvadratmedelvärden är erhållna från en statistisk modell som gäller för studiekliniken, skiktet för baslinje-IOP kl. 9.00, och korrelerade IOP-mätningar för en och samma patient

Genomsnittliga IOP-sänkningar från baslinjen vid varje tidpunkt vid varje besök med SIMBRINZA eller de enskilda komponenterna som administrerades samtidigt var likartade (7 till 10 mmHg). Genomsnittliga procentuella IOP-sänkningar från baslinjen med SIMBRINZA varierade mellan 25 och 37 %. Procentandelarna patienter med ett IOP-värde under 18 mmHg var likartade mellan studiebesöken för samma tidpunkt till och med månad 6 i grupperna med SIMBRINZA och brinzolamid + brimonidin. Vid tidpunkten + 2 timmar (tidpunkten som motsvarade effektmaxvärdet på morgonen) för det primära effektbesöket vid månad 3, var procentandelen patienter med ett IOP under 18 mmHg 71,6 % i båda studiegrupperna.

#### *Tilläggssterapi*

Kliniska data för SIMBRINZA som tillägg till prostaglandinanaloger (PGA) visade överlägsen IOP-sänkande effekt av SIMBRINZA + PGA jämfört med enbart PGA. I studien CQVJ499A2401 visade SIMBRINZA + PGA (dvs travoprost, latanoprost eller bimatoprost) överlägsen IOP-sänkande effekt från baslinjen jämfört med placebo + PGA efter 6 veckors behandling, där skillnaden i modelljusterad genomsnittlig förändring från baslinjen i diurnalt IOP var -3,44 mmHg (95% CI, -4,2, -2,7; p-värde <0,001).

Kliniska data för SIMBRINZA som tillägg till travoprost-timolol maleat ögondroppar med fast doskombination visade också överlägsen IOP-sänkande effekt av SIMBRINZA + travoprost-timolol maleat jämfört med enbart travoprost-timolol maleat. I studien CQVJ499A2402 visade SIMBRINZA + travoprost-timololmaleat ögondroppar överlägsen IOP-sänkande effekt från baslinjen jämfört med placebo + travoprost-timolol maleat efter 6 veckors behandling, där skillnaden i modelljusterad genomsnittlig förändring från baslinjen i diurnalt IOP var -2,15 mmHg (95% CI, -2,8, -1,5; p-värde <0,001).

Säkerhetsprofilen för SIMBRINZA i tilläggssterapi var liknande den som observerades med SIMBRINZA monoterapi.

Det finns inga effekt- och säkerhetsdata för tilläggssterapi längre än 6 veckor.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för SIMBRINZA, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av glaukom och okulär hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Brinzolamid absorberas genom hornhinnan efter topikal okulär administrering. Substansen absorberas även i den systemiska cirkulationen där den binds starkt till karbanhydras i röda blodceller (RBC). Plasmakoncentrationerna är mycket låga. Elimineringshalveringstiden i helblod är förlängd (> 100 dagar) hos människor på grund av bindningen till karbanhydras i RBC.

Brimonidin absorberas snabbt i ögat efter topikal administrering. Hos kaniner nåddes maximala okulära koncentrationer på mindre än en timme i de flesta fall. Maximala plasmakoncentrationer hos människa är < 1 ng/ml vilket uppnås inom < 1 timme. Plasmakoncentrationerna minskar med en halveringstid på cirka 2–3 timmar. Det sker ingen ackumulering under kronisk administrering.

I en topikal okulär klinisk studie där man jämförde den systemiska farmakokinetiken för SIMBRINZA administrerat två eller tre gånger dagligen, med brinzolamid och brimonidin, administrerat individuellt med användning av samma två doseringar, var farmakokinetiken för brinzolamid och N-desetylbrinzolamid vid steady state i helblod likartad mellan kombinationsprodukten och brinzolamid som administrerades ensamt. På samma sätt var farmakokinetiken för brimonidin från kombinationsprodukten i plasma vid steady state likartad med den som observerades för brimonidin administrerat ensamt med undantag av gruppen som behandlades med SIMBRINZA två gånger dagligen. För denna grupp var genomsnittlig  $AUC_{0-12 \text{ timmar}}$  cirka 25 % lägre än den för brimonidin ensamt som administrerades två gånger dagligen.

### Distribution

Studier på kaniner visade att maximala okulära koncentrationer av brinzolamid efter topikal administrering finns i de främre vävnaderna som hornhinnan, konjunktivan, kammarvattnet och iris-strålkroppen. Retention i ögonvävnader är förlängd på grund av bindning till karbanhydras. Brinzolamid binds måttligt (cirka 60 %) till humana plasmaproteiner.

Brimonidin uppvisar affinitet för pigmenterade ögonvävnader, särskilt iris-strålkroppen, på grund av dess kända melaninbindande egenskaper. Kliniska och icke-kliniska säkerhetsdata visar emellertid att det är väl tolererat och säkert under kronisk administrering.

### Metabolism

Brinzolamid metaboliseras av hepatiska cytokrom P450-isozymer, specifikt CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9. Den primära metaboliten är N-desetylbrinzolamid följt av metaboliterna N-desmetoxypropyl och O-desmetyl liksom en N-propionsyraanalog som bildas genom oxidering av N-propylsidokedjan av O-desmetylbrinzolamid. Brinzolamid och N-desetylbrinzolamid hämmar inte cytokrom P450-isozymer vid koncentrationer som är minst 100 gånger större än maximala systemiska nivåer.

Brimonidin metaboliseras i stor omfattning av hepatiskt aldehydoxidase med bildande av 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin och 2,3-dioxobrimonidin som de främsta metaboliterna. Oxidativ klyvning av imidazolinringen till 5-brom-6-guanidinkinoxalin har också observerats.

### Eliminering

Brinzolamid elimineras främst oförändrat i urin. Hos människor stod urinärt brinzolamid och N-desetylbrinzolamid för cirka 60 respektive 6 % av dosen. Data från råttor visade viss biliär utsöndring (cirka 30 %), främst som metaboliter.

Brimonidin elimineras främst i urinen som metaboliter. Hos råttor och apor stod urinära metaboliter för 60 till 75 % av perorala eller intravenösa doser.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för brinzolamid är till sin natur icke-linjär på grund av mättnadsbar bindning till karbanhydras i helblod och olika vävnader. Steady state-exponering ökar inte på dosproportionellt sätt.

Däremot uppvisar brimonidin linjär farmakokinetik över det kliniskt terapeutiska dosintervallet.

### Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

SIMBRINZA är avsett för lokal verkan i ögat. Bedömning av human okulär exponering vid effektiva doser är inte genomförbar. Det farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållandet hos människor för IOP-sänkning har inte fastställts.

## Övriga särskilda populationer

Studier för att fastställa effekter av ålder, etnisk tillhörighet samt nedsatt njur- eller leverfunktion har inte utförts med SIMBRINZA. En studie av brinzolamid på japanska jämfört med icke-japanska försökspersoner visade likartad systemisk farmakokinetik mellan de två grupperna. I en studie av brinzolamid på patienter med nedsatt njurfunktion påvisades en ökning på 1,6 till 2,8 gånger i den systemiska exponeringen för brinzolamid och N-desetylbrinzolamid mellan personer med normal respektive måttligt nedsatt njurfunktion. Denna ökning i RBC-koncentrationerna av substansrelaterade material vid steady state hämmade inte aktiviteten hos RBC-karbanhydras till nivåer som associeras med systemiska biverkningar. Kombinationsprodukten rekommenderas emellertid inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

$C_{max}$ , AUC och elimineringshalveringstiden för brimonidin är likartade hos äldre (> 65 år) personer jämfört med unga vuxna. Effekterna av nedsatt njur- och leverfunktion på den systemiska farmakokinetiken för brimonidin har inte utvärderats. Med tanke på den låga systemiska exponeringen för brimonidin efter topikal okulär administrering, förväntas inte ändringar i plasmaexponering vara kliniskt relevanta.

## Pediatrisk population

Den systemiska farmakokinetiken för brinzolamid och brimonidin, var för sig eller i kombination, har inte studerats på barn.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Brinzolamid

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enkel dosering, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Effekter i icke-kliniska studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen för människa, vilket indikerar föga relevans för klinisk användning. Studier av utvecklingstoxicitet på kanin med orala doser av brinzolamid upp till 6 mg/kg/dag (261 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen 23 mikrog/kg/dag) visade inga effekter på fosterutveckling trots toxiska effekter på mödrarna. Hos råttor medförde doser på 18 mg/kg/dag (783 gånger den rekommenderade dagliga kliniska dosen), men inte 6 mg/kg/dag, en lätt försämrad benbildning i skalle och bröstbenssegment hos foster. Dessa fynd associerades med metabolisk acidosis med reducerad viktökning hos honorna och en viktminskning hos fostren. Dosrelaterade minskningar av fosterviktarna sågs hos ungar till mödrar som gavs 2 till 18 mg/kg/dag. Under laktation var den biverkningsfria nivån hos avkomman 5 mg/kg/dag.

### Brimonidin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid Propylenglykol Karbomer 974P Borsyra Mannitol NatriumkloridTyloxapol  
Saltsyra och/eller natriumhydroxid (för att justera pH)  
Renat vatten

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

4 veckor efter öppnandet.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

8 ml runda ogenomskinliga flaskor av polyetylen med låg densitet (LDPE) med en LDPE-droppinsats och vit skruvkork av polypropylen. Flaskan innehåller 5 ml suspension.

Kartong innehållande 1 eller 3 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/933/001-002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 juli 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 20 februari 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.



## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTRE KARTONG 5 ml FLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 2 mg brimonidintartrat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Bensalkoniumklorid, propylenglykol, karbomer 974P, borsyra, mannitol, natriumklorid, tyloxapol, saltsyra och/eller natriumhydroxid (för att justera pH) och renat vatten. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Ögondroppar, suspension

1 x 5 ml

3 x 5 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Omskakas väl före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Används i ögonen

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

Öppnad:

Öppnad (1):

Öppnad (2):

Öppnad (3):

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

simbrinza

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

Används i ögonen

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, optiker eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, optiker eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad SIMBRINZA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder SIMBRINZA
3. Hur du använder SIMBRINZA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SIMBRINZA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad SIMBRINZA är och vad det används för**

SIMBRINZA innehåller två aktiva substanser, brinzolamid och brimonidintartrat. Brinzolamid tillhör en grupp läkemedel som kallas karbanhydrashämmare och brimonidintartrat tillhör en grupp läkemedel som kallas alfa-2-adrenerga receptoragonister. Båda substanserna verkar tillsammans för att sänka ögontrycket.

SIMBRINZA används för att sänka trycket i ögonen hos vuxna patienter (18 år eller äldre) som har ögonsjukdomar som kallas glaukom eller okulär hypertoni, och för vilka det inte går att effektivt kontrollera det höga trycket i ögonen med enbart ett läkemedel.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder SIMBRINZA**

**Använd inte SIMBRINZA:**

- om du är allergisk mot brinzolamid eller brimonidintartrat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot sulfonamider (till exempel läkemedel som används för att behandla diabetes och infektioner samt även diuretika (vattendrivande tabletter))
- om du tar monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (till exempel läkemedel som används för att behandla depression eller Parkinsons sjukdom) eller vissa antidepressiva läkemedel. Du måste tala om för läkaren om du tar läkemedel mot depression
- om du har allvarliga problem med njurarna
- om du har för hög surhetsgrad i ditt blod (ett tillstånd som kallas hyperkloremisk acidosis)
- till nyfödda och barn under 2 år.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, optiker eller apotekspersonal innan du använder SIMBRINZA om du har eller tidigare har haft:

- leverproblem
- en typ av högt tryck i ögonen som kallas trångvinkelglaukom
- torra ögon eller problem med hornhinnan
- kranskärlssjukdom (symtom kan inkludera bröstsmärta, tryck över bröstet, andnöd eller kvävningsskänsla), hjärtsvikt, högt eller lågt blodtryck
- depression
- störd eller dålig blodcirkulation (som Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom eller cerebral insufficiens)
- om du någon gång har fått svåra hudutslag eller hudavlossning, blåsor och/eller munsår efter att ha använt SIMBRINZA eller andra relaterade läkemedel.

Var särskilt försiktig med SIMBRINZA:

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med brinzolamid. Sluta använda SIMBRINZA och uppsök medicinsk vård omedelbart om du får något av symptomen relaterade till de allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Om du använder mjuka kontaktlinser ska du inte använda dropparna med kontaktlinserna kvar i ögonen. Se avsnittet ”Användning av kontaktlinser – SIMBRINZA innehåller bensalkoniumklorid” nedan).

## Barn och ungdomar

SIMBRINZA rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp. Det är särskilt viktigt att läkemedlet inte används till barn under 2 år eftersom det inte kan anses vara säkert (se avsnittet ”Använd inte SIMBRINZA” ovan).

## Andra läkemedel och SIMBRINZA

Tala om för läkare, optiker eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

SIMBRINZA kan påverka eller påverkas av andra läkemedel du använder, inklusive andra ögondroppar mot grön starr (glaukom).

Tala om för din läkare om du använder eller tänker använda något av följande läkemedel:

- läkemedel som sänker blodtrycket
- hjärtläkemedel inklusive digoxin (används för att behandla hjärtsjukdomar)
- andra läkemedel mot glaukom som även behandlar höjdsjuka och kallas acetazolamid, metazolamid och dorzolamid
- läkemedel som kan påverka metabolismen, såsom klorpromazin, metylfenidat och reserpin
- antivirala, antiretrovirala läkemedel (läkemedel som används för att behandla HIV) eller antibiotika
- läkemedel mot jästsvamp och svamp
- monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), eller antidepressiva läkemedel inklusive amitriptylin, nortriptylin, klomipramin, mianserin, venlafaxin och duloxetin
- läkemedel för bedövning
- lugnande medel, opiater eller barbiturater.

Du ska tala om för din läkare om dosen för något av dina nuvarande läkemedel ändras.

## SIMBRINZA med alkohol

Om du dricker alkohol regelbundet, rådfråga läkare, optiker eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. SIMBRINZA kan påverkas av alkohol.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, optiker eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Kvinnor som kan bli gravida ska använda effektiva preventivmedel medan de behandlas med SIMBRINZA. Användning av SIMBRINZA rekommenderas inte under graviditet. Använd inte SIMBRINZA om inte din läkare tydligt har ordinerat det.

Om du ammar, kan SIMBRINZA passera över i bröstmjölken. Användning av SIMBRINZA rekommenderas inte under amning.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

När du använder SIMBRINZA, kan du märka att din syn blir suddig eller onormal ett tag. SIMBRINZA kan även orsaka yrsel, dåsighet eller trötthet hos vissa patienter.

Kör inte bil och använd inte maskiner förrän symtomen har gått över.

### **Användning av kontaktlinser – SIMBRINZA innehåller bensalkoniumklorid**

Detta läkemedel innehåller 0,15 mg bensalkoniumklorid per 5 ml, vilket motsvarar 0,03 mg/ml.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och missfärga kontaktlinserna. Ta ut kontaktlinser innan du använder läkemedlet och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen. Bensalkoniumklorid kan vara irriterande för ögon, särskilt om du har torra ögon eller problem med hornhinnan (den klara hinnan längst fram i ögat). Om du känner irritation, stickningar eller smärta i ögat efter att ha använt läkemedlet, kontakta läkare.

## **3. Hur du använder SIMBRINZA**

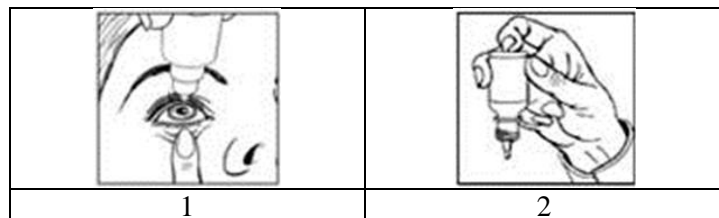
Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, optikers eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, optiker eller apotekspersonal om du är osäker.

SIMBRINZA ska bara användas i ögonen. Det får inte sväljas eller injiceras.

**Rekommenderad dos** är en droppe i det påverkade ögat eller ögonen två gånger per dag. Använd dropparna vid samma tidpunkt varje dag.

### **Bruksanvisning**

Tvätta händerna innan du börjar.



Omskaka väl före användning.

Vrid av flasklocket. Om säkerhetskragen är lös när du har avlägsnat locket, ska du ta bort kragen innan du använder läkemedlet.

Undvik att vidröra droppspetsen med fingrarna när du öppnar eller stänger flaskan. Det kan förorena dropparna.

Håll flaskan upp och ner mellan tummen och fingrarna.

Luta huvudet bakåt.

Dra ned det undre ögonlocket med ett rent finger tills det bildas en "ficka" mellan ögonlocket och ögat. Droppen ska hamna i fickan (bild 1).

För flaskans spets tätt intill ögat. Du kan stå framför en spegel, om det hjälper.  
Rör inte ögat eller ögonlocket, omgivande områden eller andra ytor med flaskspetsen. Det kan förorena dropparna.

Tryck försiktigt i botten på flaskan för att frigöra en droppe SIMBRINZA.

Kläm inte på flaskan; den är konstruerad så att ett lätt tryck i botten är tillräckligt (bild 2).

För att minska mängden läkemedel som kan komma ut i resten av kroppen när du har använt ögondroppen ska du blunda och trycka lätt med ett finger i ögonvrån vid näsan under minst 2 minuter.

**Om du använder dropparna i båda ögonen**, upprepa de olika momenten för ditt andra öga. Du behöver inte stänga och skaka flaskan innan du administrerar droppen i det andra ögat. Skruva åt flasklocket nogga omedelbart efter användning.

**Om du använder andra ögondroppar utöver SIMBRINZA**, vänta minst fem minuter mellan administrationen av SIMBRINZA och de andra dropparna.

**Om droppen missar ögat**, försök igen.

**Om du har använt för stor mängd av SIMBRINZA**

Skölj ur ögat med ljummet vatten. Ta inga fler droppar förrän det är dags för din nästa ordinarie dos.

Vuxna som oavsiktligt svalde läkemedel som innehöll brimonidin fick en långsammare hjärtfrekvens, sänkt blodtryck vilket kan följas av höjt blodtryck, hjärtsvikt, svårt att andas och effekter i nervsystemet. Om detta händer ska du omedelbart kontakta läkare.

Allvarliga biverkningar har rapporterats hos barn som råkat svälja läkemedel med brimonidin. Tecknen omfattar sömnhet, slapphet, låg kroppstemperatur, blekhet och svårighet att andas. Om detta händer, kontakta omedelbart läkare.

Om du har råkat svälja SIMBRINZA ska du omedelbart kontakta läkare.

**Om du har glömt att använda SIMBRINZA**

Fortsätt med nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Använd inte mer än en droppe i det påverkade ögat (ögonen) två gånger dagligen.

**Om du slutar att använda SIMBRINZA**

Sluta inte att använda SIMBRINZA utan att tala med läkare. Om du slutar att använda SIMBRINZA så kontrolleras inte trycket i ditt öga, vilket kan leda till synförlust.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, optiker eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får någon av följande biverkningar ska du sluta att använda läkemedlet och omedelbart söka vård, eftersom det kan vara tecken på en reaktion mot läkemedlet. Frekvensen för en allergisk reaktion mot läkemedlet är okänd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

- Svåra hudreaktioner, inklusive utslag eller rodnad eller klåda på kroppen eller i ögonen.
- Svårt att andas.
- Bröstsmärta, oregelbundna hjärtslag.

Kontakta omedelbart läkare om du blir extremt trött eller får yrsel.

Följande biverkningar har rapporterats med SIMBRINZA och andra läkemedel som innehåller enbart brinzolamid eller brimonidin:

Sluta använda SIMBRINZA och uppsök medicinsk vård omedelbart om du får några av följande symtom:

- rödaktiga icke-förhöjda, målliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med centrala blåsor, hudavlossning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan samt ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Effekter i ögat: allergisk konjunktivit (ögonallergi), ytlig ögoninflammation, ögonsmärta, ögonobehag, dimsyn eller onormal syn, röda ögon.
- Allmänna biverkningar: dåsighet, yrsel, dålig smak i munnen, muntorrhet.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Effekter i ögat: ytlig ögonskada med förlust av celler, inflammation i ögonlocket, avlagringar på ögats yta, ljuskänslighet, svullnad i ögat (i hornhinnan eller ögonlocket), ögontorrhet, utsöndring från ögat, vattnigt öga, rodnad på ögonlocket, onormal eller nedsatt känsel i ögat, trötthet i ögat, nedsatt syn, dubbelseende, produktpartiklar i ögonen.
- Allmänna biverkningar: sänkt blodtryck, bröstsmärta, oregelbundna hjärtslag, långsamma eller snabba hjärtslag, hjärtklappningar, svårt att sova (insomni), mardrömmar, depression, allmän svaghet, huvudvärk, yrsel, nervositet, irritabilitet, allmän sjukdomskänsla, minnesförlust, andfåddhet, astma, näsblod, förkylningssymtom, torrhet i näsa eller svalg, halsont, svalgirritation, hosta, rinnande näsa, täppt näsa, nysningar, bihåleinflammation, trånghet i bröstet, ringningar i öronen, matsmältningsbesvär, gas i tarmarna eller magont, illamående, diarré, kräkning, onormal känsel i munnen, ökade allergiska symtom i huden, utslag, onormal känsel i huden, håravfall, allmän klåda, förhöjda nivåer av klor i blodet, eller minskat antal röda blodceller vid blodtest, smärta, ryggsmärta, muskelsmärta eller -spasm, njursmärta som t.ex. smärta i ländryggen, nedsatt sexualdrift, sexuella problem för män.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Effekter i ögat: minskad pupillstorlek.
- Allmänna biverkningar: svimning, förhöjt blodtryck.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Effekter i ögat: minskad tillväxt av ögonfransarna.
- Allmänna biverkningar: skakning, nedsatt känsel, förlust av smak, onormala leverfunktionsvärden i blodtest, svullnad i ansiktet, ledsmärta, behov att kissa ofta, bröstsmärta, svullnad i extremiteter, rödaktiga icke-förhöjda, målliknande eller cirkulära fläckar på bålen, ofta med centrala blåsor, hudavlossning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan samt ögon som kan föregås av feber och influensaliknande symtom. Dessa allvarliga hudutslag kan vara potentiellt livshotande (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, optiker eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur SIMBRINZA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Kassera flaskan 4 veckor efter att du öppnat den, för att förhindra infektioner, och använd en ny flaska. Skriv upp det datum då du öppnat den på avsett utrymme på kartongen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga optikern eller apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är brinzolamid och brimonidintartrat. En ml suspension innehåller 10 mg brinzolamid och 2 mg brimonidintartrat motsvarande 1,3 mg brimonidin.
- Övriga innehållsämnen är bensalkoniumklorid (se avsnitt 2 ”Användning av kontaktlinser – SIMBRINZA innehåller bensalkoniumklorid”), propylenglykol, karbomer 974P, borsyra, mannitol, natriumklorid, tyloxapol, saltsyra och/eller natriumhydroxid och renat vatten.

Små mängder saltsyra och/eller natriumhydroxid läggs till för att hålla surhetsgraden (pH) normal.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

SIMBRINZA ögondroppar, suspension är en vätska (vit till benvit suspension) som levereras i en förpackning innehållande en eller tre 5 ml plastflaskor med skruvlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.