

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml Augentropfensuspension

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid und 2 mg Brimonidintartrat entsprechend 1,3 mg Brimonidin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Suspension enthält 0,03 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfensuspension

Weiß bis weißliche homogene Suspension, pH 6,5 (ca.)

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie eine unzureichende IOD-Senkung bewirkt (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Menschen

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tropfen SIMBRINZA zweimal täglich in das betroffene Auge/die betroffenen Augen.

##### Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt werden.

##### Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

SIMBRINZA wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht und ist bei diesen Patienten nur mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

SIMBRINZA wurde nicht an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) oder an Patienten mit hyperchlorämischer Azidose untersucht. Da der Brinzolamid-Bestandteil von SIMBRINZA und seine Metaboliten vor allem über die Nieren ausgeschieden werden, ist SIMBRINZA bei solchen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIMBRINZA bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

SIMBRINZA ist aus Sicherheitsgründen bei Neugeborenen und Kleinkindern unter 2 Jahren, bei denen eine Monotherapie zu einer unzureichenden IOD-Reduktion führt, zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Patienten sollen angewiesen werden, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln.

Durch Verschließen des Tränenkanals und Schließen der Augenlider für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Verringerung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer erhöhten lokalen Wirkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, die Augenlider, deren Umgebung oder andere Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche zu berühren. Patienten sollen angewiesen werden, die Flasche nach Gebrauch gut zu verschließen.

SIMBRINZA kann zusammen mit anderen topischen ophthalmologischen Arzneimitteln zur Senkung des Augeninnendrucks angewendet werden. Bei Anwendung von mehr als einem topischen ophthalmologischen Arzneimittel müssen diese in einem Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die eine Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit Antidepressiva behandelt werden, die die noradrenerge Transmission beeinträchtigen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin). Siehe Abschnitt 4.5.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit hyperchlorämischer Azidose.

Neugeborene und Kleinkinder unter 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Das Arzneimittel darf nicht injiziert werden. Patienten sollen angewiesen werden, SIMBRINZA nicht einzunehmen.

#### Okuläre Wirkungen

SIMBRINZA wurde an Patienten mit Engwinkelglaukom nicht untersucht und seine Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Der mögliche Effekt von Brinzolamid auf die Funktion des Hornhautendothels wurde an Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut (besonders bei Patienten mit einer niedrigen Endothelzellzahl) nicht untersucht. Insbesondere Patienten mit Kontaktlinsen wurden nicht untersucht. Wenn diese Patienten Brinzolamid anwenden, wird eine sorgfältige Beobachtung empfohlen, da Carboanhydrasehemmer die Hydratation der Hornhaut beeinflussen können und das Tragen von Kontaktlinsen die Gefahr für die Hornhaut erhöhen könnte (siehe Absatz zu „Benzalkoniumchlorid“ unten für weitere Anweisungen zum Tragen von Kontaktlinsen). Die sorgfältige Überwachung von Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, wie etwa Patienten mit Diabetes mellitus oder Hornhautdystrophien, wird empfohlen.

Brimonidintartrat kann okuläre allergische Reaktionen auslösen. Werden allergische Reaktionen beobachtet, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Zu Brimonidintartrat sind verzögerte okuläre Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben worden; einige davon waren mit einem IOD-Anstieg verbunden.

Die möglichen Auswirkungen eines Abbruchs der SIMBRINZA-Behandlung wurden nicht untersucht. Die Dauer der IOD-Senkung von SIMBRINZA wurde nicht untersucht. Bezüglich der IOD-Senkung durch Brinzolamid wird eine anhaltende Wirkung von 5 bis 7 Tagen erwartet. Die IOD-senkende Wirkung von Brimonidin kann länger anhalten.

### Systemische Wirkungen

SIMBRINZA enthält Brinzolamid, einen Sulfonamid-Inhibitor der Carboanhydrase, der auch bei topischer Anwendung systemisch resorbiert wird. Die typischen Arzneimittelnebenwirkungen systemisch angewandeter Sulfonamide einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) können auch bei topischer Anwendung auftreten. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen muss SIMBRINZA sofort abgesetzt werden.

### Herzerkrankungen

Als Folge der Anwendung von SIMBRINZA wurde bei einigen Patienten ein leichter Abfall des Blutdrucks beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Antihypertensiva und/oder Herzglykosiden zusammen mit SIMBRINZA bzw. bei Patienten mit schweren oder instabilen und nicht kontrollierten Herzerkrankungen ist besondere Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Depression, zerebraler oder Koronarinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, orthostatischer Hypotonie oder Thromboangiitis obliterans sollte SIMBRINZA mit Vorsicht angewendet werden.

### Säure-Base-Störungen

Bei der oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern wurden Säure-Base-Störungen beobachtet. SIMBRINZA enthält Brinzolamid, einen Carboanhydrasehemmer, der auch bei topischer Anwendung systemisch resorbiert wird. Bei topischer Anwendung können die für orale Carboanhydrasehemmer typischen Nebenwirkungen (z. B. Säure-Base-Störungen) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der potenziellen Gefahr einer metabolischen Azidose sollte die Anwendung von SIMBRINZA bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist SIMBRINZA kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Leberfunktionsstörung

SIMBRINZA wurde an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht und ist bei diesen Patienten nur mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

### Mentale Aufmerksamkeit

Orale Carboanhydrasehemmer können bei älteren Patienten die Fähigkeit beeinträchtigen, Aufgaben auszuführen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern (siehe auch Abschnitt 4.4). Da SIMBRINZA systemisch resorbiert wird, kann diese Beeinträchtigung auch bei topischer Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.7).

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIMBRINZA bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren ist nicht erwiesen. Neugeborene und Kleinkinder, die Brimonidin-Augentropfen als Teil der medikamentösen Behandlung ihres kongenitalen Glaukoms erhielten, zeigten Symptome einer Brimonidin-Überdosierung (einschließlich Verlust des Bewusstseins, Hypotension, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose und Apnoe). Daher ist die Anwendung von SIMBRINZA bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung von Kindern von 2 Jahren und darüber (vor allem zwischen dem 2. und 7. Lebensjahr und/oder einem Körpergewicht < 20 kg) wird wegen des Potenzials ZNS-assoziierter Nebenwirkungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

## Benzalkoniumchlorid

SIMBRINZA enthält Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann und dafür bekannt ist, weiche Kontaktlinsen zu verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von SIMBRINZA zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von SIMBRINZA wieder einzusetzen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Irritationen am Auge sowie Symptome von trockenen Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Oberfläche der Hornhaut beeinflussen kann. Es sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut angewendet werden. Patienten sollten bei langandauernder Anwendung überwacht werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Arzneimittel-Wechselwirkungen mit SIMBRINZA durchgeführt.

SIMBRINZA ist bei Patienten, die Monoaminoxidase-Hemmer oder Antidepressiva mit Wirkung auf die noradrenerge Transmission (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin) erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Trizyklische Antidepressiva können die okuläre hypotensive Wirkung von SIMBRINZA beeinträchtigen.

Wegen der Möglichkeit einer additiven oder potenzierenden Wirkung zusammen mit ZNS-Depressiva (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) ist Vorsicht geboten.

Zu den Spiegeln zirkulierender Katecholamine nach der Anwendung von SIMBRINZA liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die möglicherweise den Stoffwechsel und die Aufnahme zirkulierender Amine (z. B. Chlorpromazin, Methylphenidat, Reserpin, Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) beeinträchtigen, ist Vorsicht geboten.

Arzneimittel aus der Klasse der alpha-adrenergen Agonisten (z. B. Brimonidintartrat) können Puls und Blutdruck senken. Als Folge der Anwendung von SIMBRINZA wurde bei einigen Patienten ein leichter Abfall des Blutdrucks beobachtet. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln wie Antihypertensiva und/oder Herzglykosiden mit SIMBRINZA ist Vorsicht geboten.

Die Einleitung einer begleitenden Behandlung (bzw. eine entsprechende Dosisänderung) mit einem systemischen Wirkstoff (unabhängig von dessen pharmazeutischer Form), der eine Wechselwirkung mit alpha-adrenergen Agonisten auslöst oder deren Wirkung beeinflusst, d. h. Agonisten oder Antagonisten des Adrenozeptors (z. B. Isoprenalin, Prazosin), muss mit Vorsicht durchgeführt werden.

Brinzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer, der auch bei topischer Anwendung systemisch resorbiert wird. Bei der oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern wurden Säure-Base-Störungen beobachtet. Das Potenzial für Wechselwirkungen dieser Art muss bei Patienten, die SIMBRINZA erhalten, berücksichtigt werden.

Bei Patienten, die einen oralen Carboanhydrasehemmer und topisches Brinzolamid anwenden, kann es zu einem additiven Effekt der bekannten systemischen Wirkungen von Carboanhydrasehemmern kommen. Die gleichzeitige Anwendung von SIMBRINZA und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Zu den für den Metabolismus von Brinzolamid verantwortlichen Cytochrom-P-450-Isozymen gehören CYP3A4 (dominierend), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9. Es wird vermutet, dass CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir und Troleandomycin die Metabolisierung von Brinzolamid durch CYP3A4 hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Hemmern ist deshalb Vorsicht angebracht. Eine Anreicherung von Brinzolamid ist allerdings unwahrscheinlich, da die Ausscheidung vor allem über die Nieren erfolgt. Cytochrom-P450-Isozyme werden durch Brinzolamid nicht gehemmt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten hinsichtlich der Anwendung von SIMBRINZA bei schwangeren Frauen vor. Brinzolamid erwies sich bei Ratten und Kaninchen nach systemischer Verabreichung (orale Sonde) als nicht teratogen. Tierstudien mit oral verabreichtem Brimonidin ergaben keinen Hinweis auf direkte schädigende Wirkungen hinsichtlich Reproduktionstoxizität. In Tierstudien passierte Brimonidin die Plazenta und trat in begrenztem Ausmaß in den Blutkreislauf des Fötus ein (siehe Abschnitt 5.3). SIMBRINZA wird während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob topisch angewendetes SIMBRINZA in die Muttermilch übertritt. Vorliegende pharmakodynamische/toxikologische Daten von Tieren haben gezeigt, dass nach einer oralen Verabreichung minimale Mengen von Brinzolamid in die Muttermilch übergehen. Oral verabreichtes Brimonidin tritt in die Muttermilch über. Stillende Frauen sollten SIMBRINZA nicht verwenden.

##### Fertilität

Nicht-klinische Daten zeigen keine Auswirkungen von Brinzolamid oder Brimonidin auf die Fertilität. Es liegen keine Daten über die Wirkung von topisch okulär verabreichtem SIMBRINZA auf die menschliche Fertilität vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

SIMBRINZA hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

SIMBRINZA kann Schwindelgefühl, Müdigkeit und/oder Benommenheit hervorrufen, was die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Sehstörungen können die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen oder am Straßenverkehr teilzunehmen, beeinträchtigen. Wenn es beim Eintropfen des Arzneimittels zu verschwommenem Sehen kommt, muss der Patient warten, bis seine Sicht wieder klar ist, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

Orale Carboanhydrasemmer können bei älteren Patienten die Fähigkeit beeinträchtigen, Aufgaben auszuführen, die eine erhöhte Aufmerksamkeit und/oder physische Koordination erfordern (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit zweimal täglich dosiertem SIMBRINZA zeigten sich okuläre Hyperämie und allergische Reaktionen der Augen als die häufigsten Nebenwirkungen, die bei etwa 6-7 % der Patienten auftraten, außerdem Dysgeusie (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack im Mund nach dem Eintropfen) bei ungefähr 3 % der Patienten.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien mit SIMBRINZA (Dosierung zweimal täglich) sowie bei den Einzelkomponenten Brinzolamid und Brimonidin in klinischen Studien und nach der Markteinführung beobachtet und werden entsprechend ihrer Häufigkeit folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich: Nasopharyngitis <sup>2</sup> , Pharyngitis <sup>2</sup> , Sinusitis <sup>2</sup> Nicht bekannt: Rhinitis <sup>2</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Erythrozytenzahl erniedrigt <sup>2</sup> , Chloridwerte im Blut erhöht <sup>2</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit <sup>3</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Apathie <sup>2</sup> , Depression <sup>2,3</sup> , depressive Verstimmung <sup>2</sup> , Insomnie <sup>1</sup> , Libido vermindert <sup>2</sup> , Albträume <sup>2</sup> , Nervosität <sup>2</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Somnolenz <sup>1</sup> , Schwindelgefühl <sup>3</sup> , Dysgeusie <sup>1</sup> Gelegentlich: Kopfschmerzen <sup>1</sup> , motorische Funktionsstörung <sup>2</sup> , Amnesie <sup>2</sup> , Erinnerungsvermögen eingeschränkt <sup>2</sup> , Parästhesien <sup>2</sup> Sehr selten: Synkopen <sup>3</sup> Nicht bekannt: Tremor <sup>2</sup> , Hypoästhesie <sup>2</sup> , Ageusie <sup>2</sup>
Augenerkrankungen	Häufig: Augenallergie <sup>1</sup> , Keratitis <sup>1</sup> , Augenschmerzen <sup>1</sup> , Augenbeschwerden <sup>1</sup> , Sehen verschwommen <sup>1</sup> , Sehen anomal <sup>3</sup> , okuläre Hyperämie <sup>1</sup> , Bindehautblässe <sup>3</sup> Gelegentlich: Hornhauterosion <sup>1</sup> , Hornhautödem <sup>2</sup> , Blepharitis <sup>1</sup> , Hornhautablagerung (keratische Präzipitate) <sup>1</sup> , Erkrankung der Bindehaut (Papillen) <sup>1</sup> , Photophobie <sup>1</sup> , Photopsie <sup>2</sup> , Schwellung des Auges <sup>2</sup> , Augenlidödem <sup>2</sup> , Bindehautödem <sup>1</sup> , trockenes Auge <sup>1</sup> , Augenfluss <sup>1</sup> , Sehschärfe vermindert <sup>2</sup> , Tränensekretion verstärkt <sup>1</sup> , Pterygium <sup>2</sup> , Erythem des Augenlids <sup>1</sup> , Entzündung der Meibom-Drüsen <sup>2</sup> , Doppeltsehen <sup>2</sup> , Blendung <sup>2</sup> , Hypoästhesie des Auges <sup>2</sup> , Skleralpigmentation <sup>2</sup> , subkonjunktivale Zysten <sup>2</sup> , anomale Sinnesempfindung des Auges <sup>1</sup> , Asthenopie <sup>1</sup> Sehr selten: Uveitis <sup>3</sup> , Miosis <sup>3</sup> Nicht bekannt: Sehstörung <sup>2</sup> , Madarosis <sup>2</sup>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich: Vertigo <sup>1</sup> , Tinnitus <sup>2</sup>
Herzkrankungen	Gelegentlich: Herz- und Atem-Distress <sup>2</sup> , Angina pectoris <sup>2</sup> , Arrhythmie <sup>3</sup> , Palpitationen <sup>2,3</sup> , Herzfrequenz unregelmäßig <sup>2</sup> , Bradykardie <sup>2,3</sup> , Tachykardie <sup>3</sup>

Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Hypotonie <sup>1</sup> Sehr selten: Hypertonie <sup>3</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Dyspnoe <sup>2</sup> , Hyperreagibilität des Bronchialsystems <sup>2</sup> , Pharyngolaryngealschmerzen <sup>2</sup> , Halstrockenheit <sup>1</sup> , Husten <sup>2</sup> , Epistaxis <sup>2</sup> , Kongestion der oberen Atemwege <sup>2</sup> , Nasenverstopfung <sup>1</sup> , Rhinorrhoe <sup>2</sup> , Rachenreizung <sup>2</sup> , Nasenschleimhaut trocken <sup>1</sup> , retronasaler Ausfluss <sup>1</sup> , Niesen <sup>2</sup> Nicht bekannt: Asthma <sup>2</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Mundtrockenheit <sup>1</sup> Gelegentlich: Dyspepsie <sup>1</sup> , Oesophagitis <sup>2</sup> , Oberbauchbeschwerden <sup>1</sup> , Diarrhoe <sup>2</sup> , Erbrechen <sup>2</sup> , Übelkeit <sup>2</sup> , häufige Darmentleerungen <sup>2</sup> , Flatulenz <sup>2</sup> , orale Hypoästhesie <sup>2</sup> , orale Parästhesie <sup>1</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: Leberfunktionstest anomal <sup>2</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich: Kontaktdermatitis <sup>1</sup> , Urtikaria <sup>2</sup> , Ausschlag <sup>2</sup> , makulopapulöser Ausschlag <sup>2</sup> , generalisierter Juckreiz <sup>2</sup> , Alopezie <sup>2</sup> , Hautspannen <sup>2</sup> Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Gesichtssödem <sup>3</sup> , Dermatitis <sup>2,3</sup> , Erythem <sup>2,3</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Rückenschmerzen <sup>2</sup> , Muskelspasmen <sup>2</sup> , Myalgie <sup>2</sup> Nicht bekannt: Arthralgie <sup>2</sup> , Schmerz in einer Extremität <sup>2</sup>
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Gelegentlich: Nierenschmerz <sup>2</sup> Nicht bekannt: Pollakisurie <sup>2</sup>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich: Erektile Dysfunktion <sup>2</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Schmerzen <sup>2</sup> , Brustkorbbeschwerden <sup>2</sup> , anomales Gefühl <sup>2</sup> , Gefühl der Zerschundenheit <sup>2</sup> , Reizbarkeit <sup>2</sup> , Arzneimittelrückstände <sup>1</sup> Nicht bekannt: Brustkorbschmerz <sup>2</sup> ; periphere Ödeme <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup> Unter SIMBRINZA-Therapie beobachtete Nebenwirkungen <sup>2</sup> zusätzliche, unter Brinzolamid-Monotherapie beobachtete Nebenwirkungen <sup>3</sup> zusätzliche, unter Brimonidin-Monotherapie beobachtete Nebenwirkungen	

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dysgeusie war die häufigste Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von SIMBRINZA (3,4 %). Sie wird vermutlich durch das Abfließen der Augentropfen durch den Ductus nasolacrimalis in den Nasenrachenraum verursacht und lässt sich hauptsächlich dem Brinzolamid-Bestandteil von SIMBRINZA zuordnen. Das Verschließen des Tränenkanals oder das behutsame Schließen des Lids nach dem Eintropfen können dazu beitragen, die Häufigkeit dieses Effekts zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.2).

SIMBRINZA enthält Brinzolamid, einen Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide mit systemischer Resorption. Im Allgemeinen sind mit systemischen Carboanhydrasehemmern Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt, das Nervensystem sowie hämatologische, renale und metabolische Wirkungen assoziiert. Dieselben Nebenwirkungen, die oral angewendeten Carboanhydrasehemmern zugeschrieben werden, können auch bei topischer Anwendung auftreten.

Häufige mit dem Brimonidin-Bestandteil von SIMBRINZA assoziierte Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen am Auge, Müdigkeit und/oder Benommenheit sowie Mundtrockenheit. Die Anwendung von Brimonidin wurde mit einem minimalen Abfall des Blutdrucks in Verbindung gebracht. Bei manchen mit SIMBRINZA behandelten Patienten sank der Blutdruck, ähnlich wie dies auch bei der Anwendung von Brimonidin als Monotherapie beobachtet wurde.



## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung von SIMBRINZA sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen. Die Atemwege des Patienten müssen offengehalten werden.

Aufgrund des Brinzolamid-Bestandteils von SIMBRINZA kann es zu einem Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt, einer Azidose und möglicherweise zu Wirkungen auf das Nervensystem kommen. Die Elektrolytspiegel im Serum (insbesondere Kalium) und die Blut-pH-Werte müssen überwacht werden.

Es liegen nur sehr beschränkte Informationen über ein unbeabsichtigtes Verschlucken des Brimonidin-Bestandteils von SIMBRINZA bei Erwachsenen vor. Die einzige bislang beobachtete Nebenwirkung war Hypotonie. Es wurde berichtet, dass auf die hypotensive Episode ein hypertensiver Reboundeffekt folgte.

Orale Überdosierungen anderer alpha-2-Agonisten verursachten Symptome wie Hypotonie, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmien, Miosis, Apnoe, Hypotonus, Hypothermie, Atemdepression und Krämpfe.

## Kinder und Jugendliche

Nach dem unbeabsichtigten Verschlucken durch Kinder oder Jugendliche wurden schwere Nebenwirkungen durch den Brimonidin-Bestandteil von SIMBRINZA beobachtet. Bei den betroffenen Personen traten Symptome einer ZNS-Depression auf, typischerweise ein vorübergehendes Koma oder ein abgesenktes Bewusstseinsniveau, Lethargie, Somnolenz, Hypotonus, Bradykardie, Hypothermie, Blässe, Atemdepression und Apnoe, und sie benötigten eine Einweisung auf die Intensivstation, gegebenenfalls mit Intubation. Alle betroffenen Personen erholten sich vollständig, meist innerhalb von 6-24 Stunden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiglaukomatosa und Miotika, ATC-Code: S01EC54

## Wirkmechanismus

SIMBRINZA enthält zwei Wirkstoffe: Brinzolamid und Brimonidintartrat. Diese beiden Bestandteile senken den Augeninnendruck (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension durch Hemmung der Kammerwasserproduktion der Ziliarfortsätze im Auge. Brinzolamid und Brimonidin senken beide den IOD durch die Drosselung der Kammerwasserproduktion, doch sind die Wirkmechanismen unterschiedlich.

Brinzolamid wirkt durch die Hemmung des Enzyms Carboanhydrase (CA-II) im Ziliarepithel, verlangsamt so die Bildung von Bicarbonat-Ionen mit der daraus folgenden Senkung des Natrium- und Flüssigkeitstransports durch das Ziliarepithel, was wiederum zu einer verringerten Kammerwasserproduktion führt. Brimonidin, ein alpha-2-Agonist, hemmt das Enzym Adenylcyclase und unterdrückt die cAMP-abhängige Kammerwasserproduktion. Außerdem führt die Anwendung von Brimonidin zu einem erhöhten uveoskleralen Abfluss.

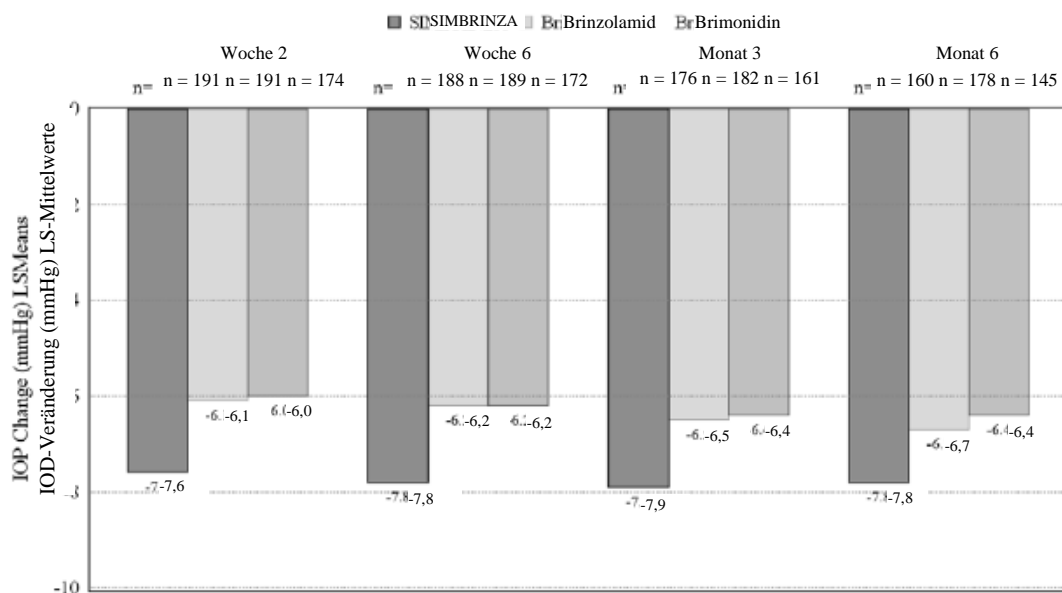
## Pharmakodynamische Wirkungen

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Monotherapie*

In einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie zum jeweiligen Beitrag der einzelnen Komponenten waren 560 Patienten mit Offenwinkelglaukom (einschließlich Pseudoexfoliations- oder Pigmentdispersionsanteil) und/oder okulärer Hypertension eingeschlossen. Deren Erkrankung war nach Ansicht der Prüfarzte mit einer Monotherapie unzureichend kontrolliert oder sie erhielten bereits eine multiple augeninnendrucksenkende Medikation und wiesen tagsüber einen mittleren Ausgangs-IOD von 26 mmHg auf. Die mittlere augeninnendrucksenkende Wirkung von zweimal täglicher Gabe SIMBRINZA betrug während des Tages 8 mmHg. Mit SIMBRINZA zeigten sich tagsüber statistisch stärkere Absenkungen des mittleren IOD im Vergleich zu zweimal täglichem Brinzolamid 10 mg/ml oder Brimonidin 2 mg/ml zu allen Besuchsterminen im Laufe der gesamten Studie (Abbildung 1).

**Abbildung 1. Mittlere IOD-Veränderung während des Tages<sup>a</sup> (9:00 Uhr, +2 Std., +7 Std.) gegenüber den Ausgangswerten (mmHg) — Studie zum jeweiligen Beitrag der einzelnen Komponenten.**



<sup>a</sup> Least-Square-Mittelwerte (least square means) abgeleitet von einem statistischen Modell, das die Prüfsentren berücksichtigt, stratifiziert nach dem Ausgangs-IOD um 9:00 Uhr und korrelierten IOD-Messungen am selben Patienten.

Alle Behandlungsunterschiede (SIMBRINZA versus Einzelbestandteile) erwiesen sich als statistisch signifikant mit  $p = 0,0001$  oder kleiner.

Die mittleren IOD-Senkungen gegenüber den Ausgangswerten waren zu jedem Zeitpunkt und bei jedem Besuchstermin unter SIMBRINZA größer (6 bis 9 mmHg) als unter einer Monotherapie mit Brinzolamid (5 bis 7 mmHg) bzw. mit Brimonidin (4 bis 7 mmHg). Die mittleren prozentualen IOD-Senkungen gegenüber den Ausgangswerten betrugen für SIMBRINZA zwischen 23 und 34 %. Der Anteil an Patienten mit einem IOD unter 18 mmHg war bei 11 von 12 Untersuchungen bis Monat 6 in der SIMBRINZA-Gruppe höher als in der Brinzolamid-Gruppe und in allen 12 Untersuchungen bis Monat 6 höher als in der Brimonidin-Gruppe. Zum Zeitpunkt +2 Std. (entsprechend dem morgendlichen Wirksamkeits-Peak) beim Untersuchungstermin für die primäre Wirksamkeitsvariable in Monat 3 betrug der Anteil der Patienten mit einem IOD unter 18 mmHg in der SIMBRINZA-Gruppe 68,8 %, in der Brinzolamid-Gruppe 42,3 % und in der Brimonidin-Gruppe 44,0 %.

In einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden 890 Patienten untersucht mit Offenwinkelglaukom (einschließlich Pseudoexfoliation- oder Pigmentdispersionsglaukom) und/oder okulärer Hypertension, deren Erkrankung nach Ansicht der Prüfarzte mit einer Monotherapie unzureichend kontrolliert war oder die bereits eine multiple augeninnendrucksenkende Medikation erhielten und die tagsüber einen mittleren Ausgangs-IOD von 26 bis 27 mmHg aufwiesen. Die Nicht-Unterlegenheit von SIMBRINZA im Vergleich mit zusammen angewendetem Brinzolamid 10 mg/ml + Brimonidin 2 mg/ml hinsichtlich der mittleren Tages-IOD-Senkung konnte bei allen Untersuchungsterminen über die gesamte Studiendauer nachgewiesen werden (Tabelle 1).

**Tabelle 1. Vergleich der mittleren Tages-IOD-Veränderung (mmHg) gegenüber den Ausgangswerten – Nicht-Unterlegenheitsstudie.**

Besuchstermin	SIMBRINZA Mittel <sup>a</sup>	Brinzolamid + Brimonidin Mittel <sup>a</sup>	Unterschied Mittel <sup>a</sup> (95%-KI)
Woche 2	-8,4 (n = 394)	-8,4 (n = 384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Woche 6	-8,5 (n = 384)	-8,4 (n = 377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Monat 3	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Monat 6	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3; 0,4)
<sup>a</sup> Least-Square-Mittelwerte abgeleitet von einem statistischen Modell, das die Prüfbestandteile berücksichtigt, stratifiziert nach dem Ausgangs-IOD um 9:00 Uhr und korrelierten Augeninnendruckmessungen am selben Patienten.			

Die mittleren Absenkungen des IOD gegenüber den Ausgangswerten waren zu jedem Zeitpunkt und bei jedem Besuchstermin für SIMBRINZA und die zusammen angewendeten Einzelbestandteile ähnlich (7 bis 10 mmHg). Die mittleren Absenkungen des IOD gegenüber den Ausgangswerten betrugen mit SIMBRINZA zwischen 25 und 37 %. Die Anteile der Patienten mit einem IOD von weniger als 18 mmHg waren während aller Studienbesuche zum selben Zeitpunkt bis Monat 6 in der SIMBRINZA-Gruppe und der Gruppe Brinzolamid + Brimonidin vergleichbar. Zum Zeitpunkt +2 Std. (entsprechend des morgendlichen Wirksamkeits-Peaks) beim Untersuchungstermin der primären Wirksamkeit in Monat 3 betrug der Anteil der Patienten mit einem IOD unter 18 mmHg in beiden Studiengruppen 71,6 %.

#### *Begleitende Therapie*

Klinische Daten über die Anwendung von SIMBRINZA als Begleittherapie zu Prostaglandinanaloga (PGA) zeigten auch eine überlegene IOD-senkende Wirksamkeit von SIMBRINZA + PGA im Vergleich zu PGA allein. In der Studie CQVJ499A2401 zeigten SIMBRINZA + PGA (z. B. Travoprost, Latanoprost oder Bimatoprost) eine überlegene IOD-senkende Wirksamkeit gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Vehikel + PGA nach 6 Wochen Behandlung, mit einer Differenz zwischen den Behandlungen in der modellangepassten mittleren Änderung des täglichen IODs von -3,44 mmHg (95% KI; -4,2; -2,7; p-Wert <0,001) gegenüber dem Ausgangswert.

Klinische Daten über die Anwendung von SIMBRINZA als Begleittherapie zu fest dosierten Travoprost-Timololmaleat-Kombinationstropfen zeigten auch eine überlegene IOD-senkende Wirksamkeit von SIMBRINZA + Travoprost-Timololmaleat-Augentropfen im Vergleich zum Travoprost-Timololmaleat allein. In der Studie CQVJ499A2402 zeigten Simbrinza + Travoprost-Timololmaleat-Augentropfen eine überlegene IOD-senkende Wirksamkeit gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Vehikel + Travoprost-Timololmaleat-Augentropfen nach 6 Wochen Behandlung, mit einer Differenz zwischen den Behandlungen in der modellangepassten mittleren Änderung des täglichen IODs von -2,15 mmHg (95% KI; -2,8; -1,5; p-Wert <0,001) gegenüber dem Ausgangswert.

Das Sicherheitsprofil von SIMBRINZA in der Begleittherapie war ähnlich wie bei der Simbrinza-Monotherapie.

Es gibt keine Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für eine Begleittherapie über einen Zeitraum von 6 Wochen hinaus.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SIMBRINZA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Glaukoms und der okulären Hypertension gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Brinzolamid wird nach topischer okulärer Anwendung durch die Hornhaut resorbiert. Das Arzneimittel wird auch in den systemischen Kreislauf aufgenommen, wo es stark an Carboanhydrase in den Erythrozyten bindet. Die Arzneimittelkonzentrationen im Plasma sind sehr niedrig. Die Eliminationshalbwertszeit im Vollblut ist bei Menschen aufgrund der Bindung an Carboanhydrase in den Erythrozyten sehr lange (> 100 Tage).

Brimonidin wird nach topischer Anwendung rasch in das Auge resorbiert. Bei Kaninchen wurden die Höchstkonzentrationen im Auge in den meisten Fällen nach weniger als einer Stunde erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen beim Menschen betragen < 1 ng/ml und werden innerhalb von < 1 Stunde erreicht. Die Plasmakonzentrationen des Arzneimittels nehmen mit einer Halbwertszeit von etwa 2-3 Stunden ab. Bei chronischer Anwendung kommt es zu keiner Anreicherung.

In einer klinischen Studie mit topischer okulärer Anwendung, die die systemische Pharmakokinetik von SIMBRINZA mit einzeln gegebenem Brinzolamid und Brimonidin verglich (alle jeweils zwei- oder dreimal täglich gegeben), erwies sich die Steady-state-Vollblut-Pharmakokinetik von Brinzolamid und N-Desethylbrinzolamid im Kombinationsprodukt und im einzeln gegebenen Brinzolamid als ähnlich. Ebenso war die Plasma-Pharmakokinetik von Brimonidin aus dem Kombinationsprodukt im Steady-State ähnlich der, die beim einzeln gegebenen Brimonidin beobachtet wurde, außer in der zweimal täglich dosierten SIMBRINZA-Gruppe, bei der die mittlere AUC<sub>0-12 Stunden</sub> ungefähr 25 % geringer war als für einzeln gegebenes Brimonidin bei zweimal täglicher Gabe.

### Verteilung

Studien an Kaninchen zeigten, dass nach topischer Anwendung maximale okuläre Konzentrationen von Brinzolamid in vorderen Geweben wie Hornhaut, Bindehaut, Kammerwasser und Iris/Ziliarkörper erreicht werden. Die Bindung an die Carboanhydrase bewirkt eine lange Retention im Augengewebe. Brinzolamid bindet mäßig stark (etwa 60 %) an menschliche Plasmaproteine.

Brimonidin zeigt aufgrund seiner Eigenschaft, an Melanin zu binden, eine Affinität für pigmentiertes Augengewebe, insbesondere für die Iris/den Ziliarkörper. Klinische und präklinische Sicherheitsdaten zeigen jedoch eine gute Verträglichkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei chronischer Anwendung.

### Biotransformation

Brinzolamid wird durch Isozyme des hepatischen Zytochroms P450, insbesondere CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9, metabolisiert. Der primäre Metabolit ist N-Desethylbrinzolamid, gefolgt von den N-Desmethoxypropyl- und O-Desmethylmetaboliten sowie einem N-Propion-Säureanalogon, der durch Oxidation der N-Propyl-Seitenkette von O-Desmethylbrinzolamid gebildet wird. Bei Konzentrationen, die mindestens 100-mal über den systemischen Höchstwerten liegen, erfolgt keine Hemmung der Cytochrom-P450-Isozyme durch Brinzolamid und N-Desethylbrinzolamid.

Brimonidin wird weitgehend durch die hepatische Aldehydoxidase metabolisiert, wobei als Hauptmetaboliten 2-Oxobrimonidin, 3-Oxobrimonidin und 2,3-Dioxobrimonidin gebildet werden. Außerdem wird die oxidative Spaltung des Imidazolin-Rings in 5-Bromo-6-Guanidinoquinoxalin beobachtet.

## Elimination

Brinzolamid wird hauptsächlich über den Urin als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Bei Menschen machen Brinzolamid und N-Desethylbrinzolamid im Urin 60 % bzw. 6 % der Dosis aus. Daten von Ratten zeigten auch eine gewisse biliäre Ausscheidung (etwa 30 %), vorrangig in der Form von Metaboliten.

Brimonidin wird hauptsächlich über den Urin in Form seiner Metaboliten ausgeschieden. Bei Ratten und Affen machen die Metaboliten im Urin etwa 60 bis 75 % der oralen oder intravenösen Dosis aus.

## Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Brinzolamid erweist sich als inhärent nicht-linear aufgrund seiner sättigbaren Bindung an Carboanhydrase im Vollblut und verschiedenen Gewebearten. Die Steady-state-Exposition steigt nicht proportional zur Dosis.

Im Gegensatz dazu zeigt Brimonidin eine lineare Pharmakokinetik im gesamten klinisch therapeutischen Dosisbereich.

## Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

SIMBRINZA ist zur lokalen Wirkung im Auge bestimmt. Die Beurteilung der okulären Exposition beim Menschen ist bei wirksamen Dosierungen nicht durchführbar. Es wurden keine pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Zusammenhänge beim Menschen zur IOD-Senkung nachgewiesen.

## Weitere besondere Patientengruppen

Mit SIMBRINZA wurden keine Studien zur Bestimmung des Einflusses von Alter, ethnischer Abstammung und Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt. Eine Studie von Brinzolamid an Japanern im Vergleich zu Nicht-Japanern zeigte in beiden Gruppen eine ähnliche systemische Pharmakokinetik. Eine Studie von Brinzolamid an Patienten mit Niereninsuffizienz ergab eine 1,6- bis 2,8-fache Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Brinzolamid und N-Desethylbrinzolamid bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Erhöhung der Erythrozyten-Konzentrationen im Steady-state von Stoffen in Verbindung mit dem Arzneimittel hemmte die Aktivität der Erythrozyten -Carboanhydrase nicht in dem Maße, dass dies mit systemischen Nebenwirkungen assoziiert wäre. Das Kombinationsprodukt wird jedoch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Minute) nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) sind C<sub>max</sub>, AUC und Eliminationshalbwertszeit ähnlich wie bei jungen Erwachsenen. Die Auswirkung von Nieren- und Leberfunktionsstörungen auf die systemische Pharmakokinetik von Brimonidin wurde nicht beurteilt. Unter Berücksichtigung der systemischen Exposition von Brimonidin nach topischer okulärer Anwendung wird erwartet, dass Veränderungen in der Plasma-Exposition klinisch nicht relevant sind.

## Kinder und Jugendliche

Die systemische Pharmakokinetik von Brinzolamid und Brimonidin, als Einzelwirkstoffe oder in Kombination, wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Brinzolamid

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Gabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur präklinischen Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden Wirkungen lediglich bei Expositionen beobachtet, die so weit oberhalb der maximalen Exposition des Menschen lagen, dass sie von geringer Relevanz für die klinische Anwendung sein dürften.

Entwicklungstoxizitätsstudien bei Kaninchen mit oralen Brinzolamid-Dosierungen von bis zu 6 mg/kg/Tag (entspricht der 261-fachen empfohlenen klinischen Tagesdosis von 23 µg/kg/Tag) zeigten trotz signifikanter Toxizität der Muttertiere keine Wirkung auf die fötale Entwicklung. Ähnliche Studien an Ratten führten zu einer leicht verminderten Ossifikation des Schädels und der Sternumsegmente bei Föten von Muttertieren, die Brinzolamid-Dosierungen von 18 mg/kg/Tag (entspricht der 783-fachen empfohlenen klinischen Tagesdosis) erhielten, nicht aber bei solchen, die 6 mg/kg/Tag erhielten. Diese Befunde zeigten sich bei Dosierungen, die eine metabolische Azidose verursachten, und gingen mit einer verringerten Gewichtszunahme bei Muttertieren und einem verminderten Körpergewicht bei Föten einher. Dosisabhängige Verringerungen des fötalen Körpergewichts wurden bei Jungen von Muttertieren beobachtet, die Brinzolamid in Dosen von 2 bis 18 mg/kg/Tag erhielten. Während der Sägeperiode lag die Schwelle für das Auftreten von Nebenwirkungen bei den Jungtieren bei 5 mg/kg/Tag.

#### Brimonidin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzalkoniumchlorid  
Propylenglycol  
Carbomer 974P  
Borsäure  
Mannitol  
Natriumchlorid  
Tyloxapol  
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Runde milchig-weiße 8-ml-Tropfflaschen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und weißem Schraubverschluss aus Polypropylen. Inhalt: 5 ml Suspension.

Faltschachtel mit 1 oder 3 Tropfflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/933/001-002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juli 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Februar 2019

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Novartis Manufacturing NV  
Rijksweg 14  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR EINZELNE FLASCHE 5 ml**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml Augentropfensuspension  
Brinzolamid/Brimonidintartrat

### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid und 2 mg Brimonidintartrat.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Benzalkoniumchlorid, Propylenglycol, Carbomer 974P, Borsäure, Mannitol, Natriumchlorid, Tyloxapol, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und gereinigtes Wasser. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Augentropfensuspension

1 x 5 ml

3 x 5 ml

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor Gebrauch gut schütteln.

Packungsbeilage beachten.

Anwendung am Auge

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

Geöffnet:

Geöffnet (1):

Geöffnet (2):

Geöffnet (3):

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

simbrinza

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml Augentropfen  
Brinzolamid/Brimonidintartrat

Anwendung am Auge

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml Augentropfensuspension** Brinzolamid/Brimonidintartrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie sie später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist SIMBRINZA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SIMBRINZA beachten?
3. Wie ist SIMBRINZA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SIMBRINZA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist SIMBRINZA und wofür wird es angewendet?**

SIMBRINZA enthält zwei Wirkstoffe, Brinzolamid und Brimonidintartrat. Brinzolamid gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Carboanhydrasehemmer genannt werden, Brimonidin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten genannt werden. Beide Wirkstoffe ergänzen sich bei der Senkung des Augeninnendrucks.

SIMBRINZA ist zur Behandlung eines erhöhten Drucks im Auge (auch als Glaukom oder okuläre Hypertension bezeichnet) von Erwachsenen ab 18 Jahren bestimmt, bei denen der erhöhte Druck im Auge nicht durch einen einzelnen Wirkstoff wirksam kontrolliert werden kann.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SIMBRINZA beachten?**

##### **SIMBRINZA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Brinzolamid oder Brimonidintartrat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch auf Arzneimittel reagieren, die Sulfonamide genannt werden, zum Beispiel Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes, Infektionen und auch Diuretika (Wassertabletten).
- wenn Sie einen Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer, in bestimmten Antidepressiva oder Parkinsonmitteln enthalten) oder Arzneimittel gegen Depression einnehmen. Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie Antidepressiva einnehmen.
- wenn Sie schwere Nierenprobleme haben.
- wenn bei Ihnen eine Übersäuerung des Blutes festgestellt wurde (eine Krankheit, die hyperchlorämische Azidose genannt wird).
- bei Babys und Kleinkindern unter 2 Jahren.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie SIMBRINZA anwenden, wenn Sie jetzt erkrankt sind - oder in der Vergangenheit erkrankt waren - an:

- Leberproblemen
- Ein Typ von erhöhtem Augeninnendruck, der als Engwinkelglaukom bezeichnet wird
- Trockene Augen oder Hornhautprobleme
- Koronare Herzkrankheit (zu den Symptomen gehören Schmerzen oder Engegefühl in der Brust, Atemlosigkeit oder Erstickungsgefühl), Herzschwäche (Herzinsuffizienz), hoher oder niedriger Blutdruck
- Depression
- Erkrankungen mit mangelhafter Durchblutung (beispielsweise Raynaud Krankheit, Raynaud Syndrom oder zerebrale Insuffizienz)
- Schwerer Hautausschlag oder Abschälen der Haut, Blasenbildung und/oder wund Stellen im Mund nach der Anwendung von SIMBRINZA oder anderen verwandten Arzneimitteln.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von SIMBRINZA erforderlich:

Schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse wurden in Verbindung mit der Behandlung mit Brinzolamid berichtet. Brechen Sie die Anwendung von SIMBRINZA ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome im Zusammenhang mit diesen schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

Kontaktlinsenträger: Benutzen Sie die Augentropfen nicht, während Sie weiche Kontaktlinsen tragen. Siehe Abschnitt „Tragen von Kontaktlinsen - SIMBRINZA enthält Benzalkoniumchlorid“ weiter unten.

## **Kinder und Jugendliche**

SIMBRINZA ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Es ist besonders wichtig, dass das Arzneimittel nicht bei Kindern unter 2 Lebensjahren angewendet wird (siehe Abschnitt „SIMBRINZA darf nicht angewendet werden“), da es unwahrscheinlich ist, dass es sicher ist.

## **Anwendung von SIMBRINZA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

SIMBRINZA kann mit anderen Arzneimitteln, einschließlich anderer Augentropfen zur Glaukombehandlung, die Sie anwenden, wechselwirken.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder vorhaben, diese einzunehmen:

- Arzneimittel zur Blutdrucksenkung
- Herzarzneimittel einschließlich Digoxin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- andere Arzneimittel gegen Glaukom, die auch die Höhenkrankheit behandeln – bekannt als Acetazolamid, Methazolamid und Dorzolamid
- Arzneimittel, die den Stoffwechsel beeinflussen können, wie beispielsweise Chlorpromazin, Methylphenidat und Reserpin
- antivirale oder antiretrovirale Arzneimittel (zur Behandlung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)) oder Antibiotika
- Arzneimittel gegen Hefen oder Pilze
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) oder Antidepressiva wie Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin, Mianserin, Venlafaxin und Duloxetin
- Schmerzmittel (Anästhetika)
- Beruhigungsmittel (Sedativa), Opiate oder Barbiturate

Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn die Dosierung Ihrer eingenommenen Arzneimittel geändert wurde.

**Anwendung von SIMBRINZA zusammen mit Alkohol**

Wenn Sie regelmäßig Alkohol konsumieren, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Anwendung dieses Arzneimittels um Rat bitten. Alkohol kann die Wirkung von SIMBRINZA beeinflussen.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Frauen, die schwanger werden können, wird geraten, während der Behandlung mit SIMBRINZA eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden. Die Anwendung von SIMBRINZA wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wenden Sie SIMBRINZA nur nach direkter Anweisung durch Ihren Arzt an.

Wenn Sie stillen, kann SIMBRINZA in Ihre Muttermilch übergehen. Die Anwendung von SIMBRINZA wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kurze Zeit nach der Anwendung von SIMBRINZA kann es sein, dass Sie verschwommen sehen. SIMBRINZA kann bei manchen Patienten auch Schwindelgefühle, Benommenheit oder Müdigkeit auslösen.

Nehmen Sie nicht am Verkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, bis dies abgeklungen ist.

**Tragen von Kontaktlinsen - SIMBRINZA enthält Benzalkoniumchlorid**

Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mg Benzalkoniumchlorid pro 5 ml, entsprechend 0,03 mg/ml.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen. Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere, wenn Sie trockene Augen oder eine Erkrankung der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges) haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

**3. Wie ist SIMBRINZA anzuwenden?**

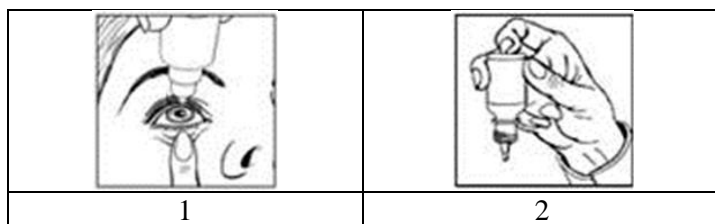
Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenden Sie SIMBRINZA nur an Ihren Augen an. Nicht schlucken oder injizieren.

**Die empfohlene Dosis** beträgt einen Tropfen zweimal täglich in das betroffene Auge/die betroffenen Augen. Führen Sie die Anwendung jeden Tag zur selben Zeit durch.

## Gebrauchsanleitung

Waschen Sie Ihre Hände, bevor Sie mit der Anwendung beginnen.



Vor dem Gebrauch gut schütteln.

Drehen Sie den Verschluss von der Flasche ab. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose. Entfernen Sie diesen vor der ersten Anwendung.

Berühren Sie beim Öffnen oder Schließen der Flasche mit Ihren Fingern nicht die Tropferspitze. Die Tropfen könnten dadurch verunreinigt werden.

Halten Sie die Flasche nach unten gerichtet zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern.

Legen Sie Ihren Kopf zurück.

Ziehen Sie Ihr unteres Augenlid mit einem sauberen Finger nach unten, bis sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine „Tasche“ bildet. Tropfen Sie SIMBRINZA hier ein (Bild 1).

Bringen Sie dabei die Tropferspitze nahe an das Auge heran. Wenn es Ihnen hilft, können Sie dies vor einem Spiegel tun.

Berühren Sie weder Ihr Auge, das Augenlid, die umgebenden Bereiche noch andere Oberflächen mit der Tropferspitze. Die Tropfen könnten dadurch verunreinigt werden.

Drücken Sie den Flaschenboden leicht, damit sich ein Tropfen SIMBRINZA löst.

Die Flasche nicht fest zusammendrücken: die Flasche wurde so konstruiert, dass ein sanfter Druck auf den Flaschenboden genügt (Bild 2).

Zur Verminderung der Arzneimittelmenge, die nach dem Eintropfen in den Körper gelangt, verschließen Sie die Augen und drücken Sie mit einem Finger mindestens 2 Minuten lang auf den Augenwinkel neben der Nase.

**Wenn Sie die Tropfen in beiden Augen anwenden,** wiederholen Sie die Schritte für das andere Auge. Es ist nicht nötig, vor der Anwendung am anderen Auge die Flasche wieder zu verschließen und zu schütteln. Verschließen Sie die Flasche sofort nach Gebrauch fest.

**Wenn Sie neben SIMBRINZA auch andere Augentropfen verwenden,** warten Sie mindestens fünf Minuten zwischen der Anwendung von SIMBRINZA und der Anwendung der anderen Tropfen.

**Wenn ein Tropfen Ihr Auge verfehlt,** versuchen Sie es noch einmal.

**Wenn Sie eine größere Menge SIMBRINZA angewendet haben, als Sie sollten**

Spülen Sie Ihr Auge mit warmem Wasser aus. Wenden Sie keine Tropfen mehr an, bis es Zeit für Ihre nächste geplante Dosis ist.

Bei Erwachsenen, die versehentlich Brimonidin-haltige Arzneimittel verschluckten, traten als mögliche Folgen auf: verlangsamter Herzschlag, Abnahme des Blutdrucks, möglicherweise gefolgt von einer Zunahme des Blutdruckes, Herzschwäche, Atemprobleme und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem. Wenn Sie besorgt sind, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Ernsthafte Nebenwirkungen traten auf bei Kindern, die versehentlich Brimonidin-haltige Arzneimittel verschluckten. Die Anzeichen waren unter anderem Müdigkeit, Schläppheit, tiefe Körpertemperatur, Hautblässe und Atemprobleme. Sollte dies der Fall sein, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Bei versehentlichem Verschlucken von SIMBRINZA sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt kontaktieren.

**Wenn Sie die Anwendung von SIMBRINZA vergessen haben**

Wenden Sie erst wieder die nächste geplante Dosis an. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenden Sie nicht mehr als einen Tropfen für das betroffene Auge/die betroffenen Augen zweimal täglich an.

**Wenn Sie die Anwendung von SIMBRINZA abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von SIMBRINZA nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung von SIMBRINZA abbrechen, wird der Druck in Ihrem Auge nicht mehr kontrolliert, was zu einem Verlust des Sehvermögens führen könnte.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, brechen Sie die Anwendung ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, da diese Anzeichen Reaktionen auf das Arzneimittel sein können. Die Häufigkeit einer allergischen Reaktion auf das Arzneimittel ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Basis der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

- Schwere Hautreaktionen einschließlich Ausschlag, Rötung oder Jucken am Körper oder den Augen.
- Atembeschwerden
- Schmerzen im Brustbereich, unregelmäßiger Herzschlag

Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie starke Müdigkeit oder Schwindelgefühle bemerken.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von SIMBRINZA und anderen Arzneimitteln, die Brinzolamid oder Brimonidin allein enthielten, wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet.

Brechen Sie die Anwendung von SIMBRINZA ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- rötliche, flache, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasenbildung in der Mitte; Abschälen der Haut; Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse).

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Nebenwirkungen im Auge: allergische Konjunktivitis (Augenallergie), Entzündung der Augenoberfläche, Schmerzen oder Beschwerden in den Augen, verschwommenes oder anomales Sehen, gerötete Augen.
- Allgemeine Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Schwindelgefühle, schlechter Geschmack im Mund, trockener Mund.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Nebenwirkungen im Auge: Schädigung der Augenoberfläche mit Zellverlust, Entzündung des Augenlids, Ablagerungen auf der Augenoberfläche, Lichtempfindlichkeit, Schwellung des Auges (Hornhaut oder Augenlid betreffend), trockenes Auge, Augenausfluss, erhöhte Tränenproduktion, gerötetes Augenlid, anomale oder herabgesetzte Sinnesempfindung des Auges, müdes Auge, vermindertes Sehvermögen, Doppeltsehen, Produktpartikel im Auge.
- Allgemeine Nebenwirkungen: erniedrigter Blutdruck, Brustkorbschmerzen, unregelmäßige Herzfrequenz, schneller oder langsamer Herzschlag, Herzstolpern, Schlafschwierigkeiten (Insomnie), Alpträume, Depression, allgemeines Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Nervosität, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, Gedächtnisverlust, Kurzatmigkeit, Asthma, Nasenbluten, Erkältungssymptome, trockene Nase oder trockener Hals, Halsschmerzen, gereizter Hals, Husten, laufende Nase, verstopfte Nase, Niesen, Nebenhöhleninfektion, Engegefühl im Brustkorb, Ohrgeräusche, Verdauungsstörung, Gasbildung im Unterleib oder Magenschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, anomales Gefühl im Mund, verstärkte allergische Symptome auf der Haut, Ausschlag, anomale Hautempfindung, Haarausfall, allgemeiner Juckreiz, erhöhte Chloridwerte im Blut oder erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen im Blut (bei Bluttest), Schmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen oder Krämpfe der Muskeln, Nierenschmerzen u.a. im unteren Rückenbereich, vermindertes sexuelles Verlangen (Libido), Schwierigkeiten mit der männlichen Sexualität.

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- Nebenwirkungen im Auge: verkleinerte Pupillen.
- Allgemeine Nebenwirkungen: Ohnmacht, erhöhter Blutdruck.

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nebenwirkungen im Auge: verringertes Wimpernwachstum.
- Allgemeine Nebenwirkungen: Zittern (Tremor); verringertes Empfinden; Verlust des Geschmacksempfindens; anomale Leberfunktionswerte (bei Bluttest); Schwellungen des Gesichts; Gelenkschmerzen; häufiges Wasserlassen; Brustkorbschmerzen; Schwellungen der Extremitäten; rötliche, flache, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit Blasenbildung in der Mitte; Abschälen der Haut; Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen, denen Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen können. Diese schwerwiegenden Hautausschläge können potenziell lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist SIMBRINZA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie die Flasche 4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen, um Infektionen vorzubeugen, und verwenden Sie eine neue Flasche. Schreiben Sie das Datum des erstmaligen Öffnens in das dafür vorgesehene Feld auf dem Umkarton.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was SIMBRINZA enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Brinzolamid und Brimonidintartrat. 1 ml Suspension enthält 10 mg Brinzolamid und 2 mg Brimonidintartrat entsprechend 1,3 mg Brimonidin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Tragen von Kontaktlinsen“), Propylenglycol, Carbomer 974P, Borsäure, Mannitol, Natriumchlorid, Tyloxapol, Salzsäure und/oder Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Es werden kleinste Mengen von Salzsäure und/oder Natriumhydroxid hinzugefügt, um den Säuregrad (pH-Wert) zu normalisieren.

### **Wie SIMBRINZA aussieht und Inhalt der Packung**

SIMBRINZA Augentropfensuspension ist eine Flüssigkeit (weiße bis weißliche Suspension), die in Packungen mit einer oder drei 5 ml-Plastikflaschen mit Drehverschluss erhältlich ist.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Novartis Manufacturing NV  
Rijksweg 14  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Straße 10  
90443 Nürnberg  
Deutschland



Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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**

Cranach Pharma GmbH  
Tel: +49 40 3803837-10

**Eesti**

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

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.