

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml, collyre en suspension

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de suspension contient 10 mg de brinzolamide et 2 mg de tartrate de brimonidine équivalent à 1,3 mg de brimonidine.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque ml de suspension contient 0,03 mg de chlorure de benzalkonium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en suspension (collyre).

Suspension uniforme blanche à blanchâtre, pH 6,5 (environ).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez les adultes et les sujets âgés

La dose recommandée est d'une goutte de SIMBRINZA dans l'œil ou les yeux atteint(s) deux fois par jour.

Instillation oubliée

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante, comme prévu.

Insuffisance hépatique et/ou rénale

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique ; il doit donc être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubrique 4.4).

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ni chez les patients présentant une acidose hyperchlорémique. Étant donné que le brinzolamide contenu dans SIMBRINZA et son métabolite sont excrétés majoritairement par le rein, SIMBRINZA est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIMBRINZA chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

SIMBRINZA est contre-indiqué dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 2 ans atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante en raison de problèmes de tolérance (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Les patients doivent être informés de la nécessité de bien agiter le flacon avant utilisation.

Le passage systémique est réduit par une occlusion nasolacrymale et la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale (voir rubrique 4.4).

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la solution, il faut faire attention de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Les patients doivent être informés de la nécessité de conserver le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

SIMBRINZA peut être utilisé avec d'autres médicaments topiques ophtalmiques pour réduire la pression intraoculaire. En cas d'utilisation de plusieurs médicaments topiques ophtalmiques, les administrations de médicaments doivent être espacées d'au moins 5 minutes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux sulfonamides (voir rubrique 4.4).

Patients traités par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubrique 4.5).

Patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par ex., antidépresseurs tricycliques et mianséristine) (voir rubrique 4.5).

Patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4)

Patients ayant une acidose hyperchloraémique

Nouveau-nés et nourrissons de moins de 2 ans (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament ne doit pas être injecté. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas avaler SIMBRINZA.

Effets oculaires

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome à angle étroit ; son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

L'effet éventuel du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients présentant une cornée fragilisée (notamment chez les patients ayant un faible nombre de cellules endothéliales). En particulier, les patients porteurs de lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance attentive est recommandée chez ces patients sous brinzolamide étant donné que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent affecter l'hydratation cornéenne et que le port de lentilles de contact peut augmenter le risque pour la cornée (pour plus d'informations sur le port de lentilles de contact, voir ci-dessous la rubrique « Chlorure de benzalkonium »). Une surveillance attentive est recommandée chez les patients ayant une cornée fragilisée, tels que les patients présentant un diabète sucré ou des dystrophies cornéennes.

Le tartrate de brimonidine peut provoquer des réactions oculaires allergiques. En cas d'apparition de réactions allergiques, le traitement doit être arrêté. Des réactions d'hypersensibilité oculaire retardées ont été signalées avec le tartrate de brimonidine, certaines étant accompagnées d'une augmentation de la PIO.

Les effets potentiels après arrêt du traitement par SIMBRINZA n'ont pas été étudiés. Malgré l'absence d'étude sur la durée de la baisse de PIO avec SIMBRINZA, il est attendu que la réduction de PIO sous brinzolamide persiste jusqu'à 5 à 7 jours. La baisse de PIO sous brimonidine peut durer plus longtemps.

Effets systémiques

SIMBRINZA contient un sulfamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide, qui bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux sulfonamides peuvent être observés après administration par voie locale, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET). Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et les réactions dermiques doivent être surveillées de près. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, SIMBRINZA doit être immédiatement arrêté.

Troubles cardiaques

Après administration de SIMBRINZA, de légères baisses de la pression artérielle ont été observées chez certains patients. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de médicaments, comme les antihypertenseurs et/ou les glucosides cardiotoniques et de SIMBRINZA ou chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée (voir rubrique 4.5).

SIMBRINZA doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, du phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

Troubles acido-basiques

Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pris par voie orale. SIMBRINZA contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le brinzolamide, qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. L'administration topique d'inhibiteurs carboniques peut donner lieu aux mêmes types d'effets indésirables que leur administration orale (à savoir, déséquilibres acido-basiques) (voir rubrique 4.5).

SIMBRINZA doit être utilisé avec précaution chez des patients ayant un risque d'insuffisance rénale en raison du risque possible d'acidose métabolique. SIMBRINZA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

SIMBRINZA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; il doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Vigilance mentale

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent diminuer l'aptitude aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique chez les personnes âgées. SIMBRINZA présentant une absorption systémique, ceci peut aussi se produire après administration locale (voir rubrique 4.7).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIMBRINZA chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans n'ont pas été établies. Des symptômes de surdosage en brimonidine (notamment perte de conscience, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose et apnée) ont été rapportés chez des nouveau-nés et des nourrissons recevant un collyre contenant de la brimonidine dans le cadre d'un traitement du glaucome congénital. SIMBRINZA est donc contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.3).

Le traitement des enfants de 2 ans et plus (en particulier les enfants de 2 à 7 ans et/ou pesant moins de 20 kg) n'est pas recommandé en raison du risque d'effets indésirables sur le système nerveux central (voir rubrique 4.9).

Chlorure de benzalkonium

SIMBRINZA contient du chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire et est connu pour teinter les lentilles de contact souples. Le contact avec les lentilles de contact souples doit être évité. Les patients doivent être informés qu'ils doivent enlever leurs lentilles de contact avant l'instillation de SIMBRINZA et qu'ils doivent attendre au moins 15 minutes après l'instillation avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut être à l'origine d'une irritation oculaire et de symptômes de sécheresse oculaire, et peut affecter le film lacrymal et la surface cornéenne. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de sécheresse oculaire et chez les patients dont la cornée pourrait être endommagée. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas d'utilisation prolongée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée avec SIMBRINZA.

SIMBRINZA est contre-indiqué chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase et chez les patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par ex., antidépresseurs tricycliques et miansérine) (voir rubrique 4.3). Les antidépresseurs tricycliques peuvent atténuer la réponse hypotensive oculaire de SIMBRINZA.

La prudence est de mise en raison du risque d'effet additif ou de potentialisation des effets avec les médicaments dépresseurs du SNC (par ex., alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques).

On ne dispose d'aucune donnée sur le taux de catécholamines circulantes après administration de SIMBRINZA. Cependant, la prudence est de mise chez les patients prenant des médicaments pouvant affecter le métabolisme et l'absorption d'amines circulantes (par ex., chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine).

Les agonistes alpha-adrénergiques (par ex., tartrate de brimonidine), en tant que classe, peuvent réduire la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Après l'administration de SIMBRINZA, de légères baisses de la pression artérielle ont été observées chez certains patients. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante d'antihypertenseurs et/ou de glucosides cardiotoniques et de SIMBRINZA.

La prudence est de mise en cas d'instauration (ou de modification de la dose) d'un traitement concomitant de médicaments systémiques (quelle que soit leur forme pharmaceutique) pouvant entrer en interaction avec des agonistes α -adrénergiques ou interférer avec leur activité, comme les agonistes ou antagonistes du récepteur adrénnergique (par ex., isoprénaline, prazosine).

Le brinzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des déséquilibres acido-basiques ont été rapportés avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale. La possibilité d'interactions doit être envisagée chez les patients traités avec SIMBRINZA.

Il existe une possibilité de potentialisation des effets systémiques connus d'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients prenant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et le brinzolamide en topique. Il n'est pas recommandé d'administrer de façon concomitante SIMBRINZA et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale.

Les isoenzymes du cytochrome P-450 responsables du métabolisme du brinzolamide comprennent le CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est donc attendu que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kéroconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine puissent inhiber le métabolisme du brinzolamide via le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsque des inhibiteurs du CYP3A4 sont administrés simultanément. Cependant, l'élimination rénale étant la voie principale, l'accumulation de brinzolamide est improbable. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P-450.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de SIMBRINZA chez la femme enceinte. Après administration systémique (gavage oral), le brinzolamide s'est révélé ne pas être tératogène chez le rat, ni chez le lapin. Les études effectuées sur l'animal avec de la brimonidine par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction. Dans les études chez l'animal, la brimonidine a traversé le placenta et a pénétré la circulation fœtale en quantité limitée (voir rubrique 5.3). SIMBRINZA n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si SIMBRINZA en topique est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence qu'après administration orale, de faibles quantités de brinzolamide sont excrétées dans le lait maternel. La brimonidine administrée par voie orale est excrétée dans le lait maternel. SIMBRINZA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données non cliniques n'ont mis en évidence aucun effet du brinzolamide ou de la brimonidine sur la fertilité. Aucune donnée sur l'effet de l'administration oculaire locale de SIMBRINZA sur la fertilité chez l'homme n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

SIMBRINZA a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

SIMBRINZA peut occasionner des vertiges, de la fatigue et/ou une somnolence pouvant nuire à l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Une vision floue provisoire ou d'autres troubles visuels peuvent diminuer la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale peuvent diminuer l'aptitude des personnes âgées aux tâches nécessitant une vigilance mentale et/ou une coordination physique (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Lors des essais cliniques dans lesquels SIMBRINZA a été administré deux fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ont été une hyperémie oculaire, des réactions oculaires de type allergique survenant chez environ 6 à 7 % des patients, et une dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) chez environ 3 % des patients.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques avec SIMBRINZA administré deux fois par jour et au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation de ses composants, brinzolamide et brimonidine, pris individuellement. Ils ont été classés de la façon suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rares ($< 1/10\,000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent : rhinopharyngite ² , pharyngite ² , sinusite ² Fréquence indéterminée : rhinite ²
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : diminution du nombre de globules rouges ² , augmentation du taux de chlorure dans le sang ²
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité ³
Affections psychiatriques	Peu fréquent : apathie ² , dépression ^{2,3} , humeur dépressive ² , insomnie ¹ , diminution de la libido ² , cauchemars ² , nervosité ²
Affections du système nerveux	Fréquent : somnolence ¹ , vertiges ³ , dysgueusie ¹ Peu fréquent : maux de tête ¹ , dysfonctionnement de la motricité ² , amnésie ² , trouble de la mémoire ² , paresthésie ² Très rare : syncope ³ Fréquence indéterminée : tremblements ² , hypoesthésie ² , agueusie ²
Affections oculaires	Fréquent : allergie oculaire ¹ , kératite ¹ , douleur oculaire ¹ , gêne oculaire ¹ , vision floue ¹ , vision anormale ³ , hyperhémie oculaire ¹ , blanchiment de la conjonctive ³ Peu fréquent : érosion cornéenne ¹ , œdème cornéen ² , blépharite ¹ , dépôts cornéens (précipités kératiques) ¹ , affection de la conjonctive (papilles) ¹ , photophobie ¹ , photopsie ² , gonflement oculaire ² , œdème de la paupière ¹ , œdème de la conjonctive ¹ , œil sec ¹ , écoulement oculaire ¹ , baisse d'acuité visuelle ² , larmoiement augmenté ¹ , ptérygion ² , érythème de la paupière ¹ , méibomite ² , diplopie ² , éblouissements ² , hypoesthésie oculaire ² , pigmentation sclérale ² , kyste sous-conjonctival ² , sensation anormale dans l'œil ¹ , asthénopie ¹ Très rare : uvéite ³ , myosis ³ Fréquence indéterminée : troubles visuels ² , madarose ²
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent : vertiges ¹ , acouphène ²
Troubles cardiaques	Peu fréquent : détresse cardio-respiratoire ² , angine de poitrine ² , arythmie ³ , palpitations ^{2,3} , fréquence cardiaque irrégulière ² , bradycardie ^{2,3} , tachycardie ³
Affections vasculaires	Peu fréquent : hypotension ¹ Très rare : hypertension ³

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent : dyspnée ² , hyperactivité bronchique ² , douleur pharyngolaryngée ² , gorge sèche ¹ , toux ² , épistaxis ² , congestion des voies respiratoires supérieures ² , congestion nasale ¹ , rhinorrhée ² , irritation de la gorge ² , sécheresse nasale ¹ , rhinorrhée postérieure ¹ , éternuements ² Fréquence indéterminée : asthme ²
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent : bouche sèche ¹ Peu fréquent : dyspepsie ¹ , œsophagite ² , gêne abdominale ¹ , diarrhée ² , vomissements ² , nausées ² , mouvements intestinaux fréquents ² , flatulences ² , hypoesthésie orale ² , paresthésie orale ¹
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : bilan hépatique anormal ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : dermatite de contact ¹ , urticaire ² , rash ² , rash maculo-papuleux ² , prurit généralisé ² , alopecie ² , tiraillements cutanés ² Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir section 4.4), œdème facial ³ , dermatite ^{2,3} , érythème ^{2,3}
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent : mal de dos ² , spasmes musculaires ² , myalgie ² Fréquence indéterminée : arthralgie ² , douleur aux extrémités ²
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : douleurs rénales ² Fréquence indéterminée : pollakiurie ²
Affections des organes de reproduction et troubles mammaires	Peu fréquent : dysfonction érectile ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : douleur ² , gêne thoracique ² , sensation de mal être ² , sensation de nervosité ² , irritabilité ² , résidu de médicament ¹ Fréquence indéterminée : douleur thoracique ² , œdème périphérique ^{2,3}

¹ réaction indésirable observée avec SIMBRINZA

² réaction indésirable supplémentaire observée avec brinzolamide en monothérapie

³ réaction indésirable supplémentaire observée avec brimonidine en monothérapie

Description de certains effets indésirables

La dysgueusie a été l'effet indésirable systémique le plus fréquemment associé à l'utilisation de SIMBRINZA (3,4 %). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrymal et il est principalement imputable au brinzolamide contenu dans SIMBRINZA. L'occlusion nasolacrymale ou la légère fermeture des paupières après l'instillation peut contribuer à réduire la fréquence de cet effet (voir rubrique 4.2).

SIMBRINZA contient du brinzolamide, qui est un sulfonamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique absorbé par voie systémique. Les effets gastrointestinaux, affectant le système nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique systémiques. Les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peuvent être observés avec la voie locale.

Les effets indésirables fréquemment associés à la brimonidine présente dans SIMBRINZA sont : développement de réactions oculaires de type allergique, fatigue et/ou somnolence et bouche sèche. L'utilisation de la brimonidine a été associée à des diminutions minimes de la pression artérielle. Certains patients recevant SIMBRINZA ont présenté des baisses de la pression artérielle similaires à celles observées avec l'administration de la brimonidine en monothérapie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage avec SIMBRINZA, le traitement devra être symptomatique et de soutien. Les voies respiratoires du patient doivent être libres.

À cause du brinzolamide présent dans SIMBRINZA, un déséquilibre électrolytique, le développement d'un état d'acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. L'ionogramme (en particulier le potassium) et le pH sanguin devront être surveillés.

On dispose d'informations limitées sur l'ingestion accidentelle de la brimonidine présente dans SIMBRINZA chez l'adulte. À ce jour, le seul effet indésirable rapporté a été une hypotension. L'épisode hypotensif a été suivi d'une hypertension de rebond.

Les symptômes observés lors de surdosages oraux d'autres agonistes alpha-2 ont été : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, détresse respiratoire et convulsions.

Population pédiatrique

Des effets indésirables graves ont été signalés chez des patients pédiatriques après ingestion accidentelle de la brimonidine présente dans SIMBRINZA. Les patients ont eu les symptômes suivants : dépression du SNC, coma généralement temporaire ou faible niveau de conscience, léthargie, somnolence, hypotonie, bradycardie, hypothermie, pâleur, détresse respiratoire et apnée et admission en soins intensifs avec intubation, le cas échéant. Tous les sujets ont totalement récupéré au bout de 6 à 24 heures.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, Préparations antiglaucomateuses et myotiques, Code ATC : S01EC54

Mécanisme d'action

SIMBRINZA contient deux principes actifs : le brinzolamide et le tartrate de brimonidine. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) et d'hypertension oculaire (HTO) en diminuant la formation d'humeur aqueuse par les procès ciliaires de l'œil. Bien que le brinzolamide et la brimonidine réduisent la PIO en empêchant la formation d'humeur aqueuse, leurs mécanismes d'action sont différents.

Le brinzolamide inhibe l'enzyme anhydrase carbonique (CA-II) dans l'épithélium ciliaire, ce qui ralentit la formation des ions bicarbonates et de ce fait le transport de sodium et de liquide à travers l'épithélium ciliaire, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse. La brimonidine, un agoniste alpha-2 adrénergique, inhibe l'enzyme adénylate cyclase et empêche la formation AMPc-dépendante d'humeur aqueuse. De plus, l'administration de brimonidine entraîne une baisse du débit uvéo-scléral.

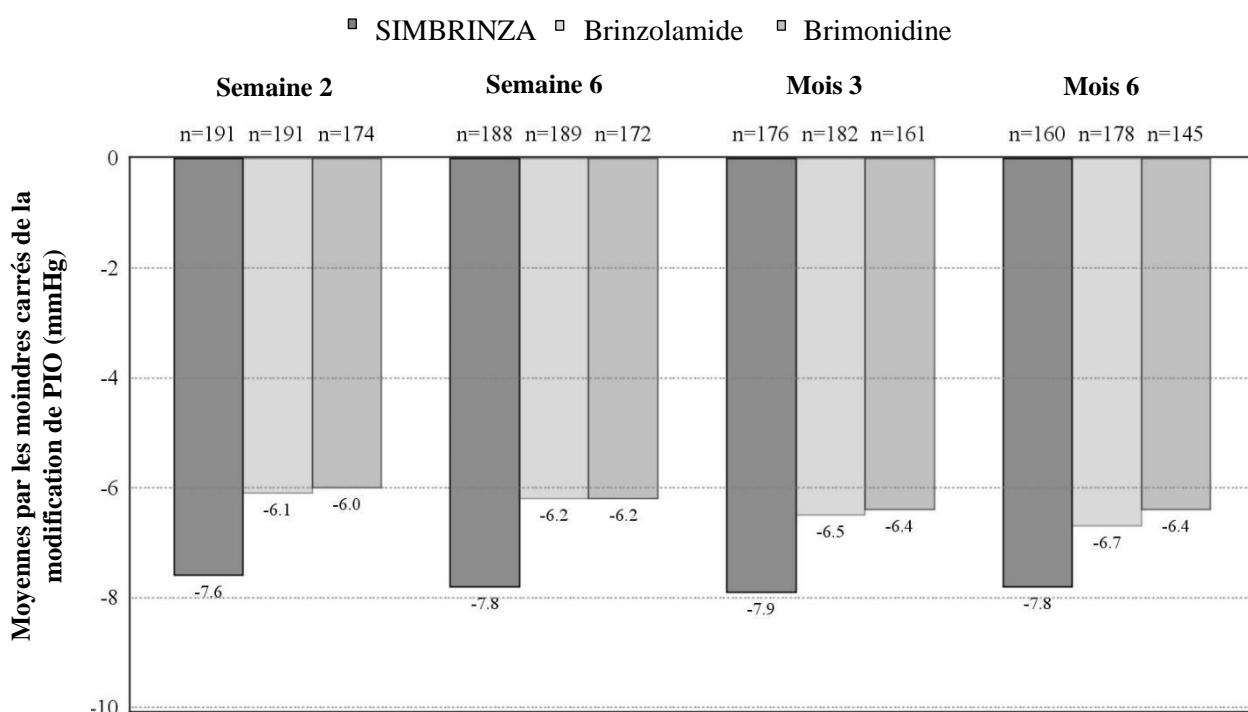
Effets pharmacodynamiques

Efficacité et sécurité cliniques

Monothérapie

Dans une étude clinique de contribution des éléments, contrôlée, sur 6 mois, incluant 560 patients atteints de glaucome à angle ouvert (y compris les formes pseudoexfoliatives ou à dispersion pigmentaire) et/ou d'hypertension oculaire qui, selon l'avis de l'investigateur, étaient insuffisamment contrôlés en monothérapie ou déjà traités par plusieurs médicaments baissant la PIO en polythérapie, et qui avaient une PIO moyenne diurne initiale de 26 mmHg, la baisse de PIO moyenne diurne de SIMBRINZA administré deux fois par jour a été d'environ 8 mmHg. A toutes les visites, tout au long de l'étude, les réductions de PIO moyenne diurne étaient statistiquement supérieures avec SIMBRINZA par rapport au brinzolamide 10 mg/ml ou à la brimonidine 2 mg/ml administrés deux fois par jour (Figure 1).

Figure 1. Modification de la PIO moyenne diurne^a (9h, +2h, +7h) par rapport à la valeur initiale (mmHg) - Etude de contribution des éléments



^aLes moyennes par les moindres carrés découlent d'un modèle statistique qui prend en compte le site de l'étude, la PIO initiale à 9 h et les mesures de PIO corrélées.

Toutes les différences entre traitements (SIMBRINZA par rapport à chacun de ses composants pris séparément) étaient statistiquement significatives avec $p \leq 0,0001$.

Les réductions moyennes de la PIO par rapport à la valeur initiale à chaque temps de mesure de chaque visite étaient plus élevées avec SIMBRINZA (6 à 9 mmHg) qu'avec le brinzolamide (5 à 7 mmHg) ou la brimonidine (4 à 7 mmHg) en monothérapie. Les pourcentages des baisses moyennes de PIO obtenues avec SIMBRINZA par rapport aux valeurs initiales étaient comprises entre 23 et 34 %. Le pourcentage de patients ayant une mesure de la PIO inférieure à 18 mmHg était plus élevé dans le groupe SIMBRINZA que dans le groupe Brinzolamide pour 11 des 12 évaluations jusqu'au mois 6 et était plus élevé dans le groupe SIMBRINZA que dans le groupe Brimonidine pour les 12 évaluations jusqu'au mois 6. Au temps de mesure +2h (temps correspondant au pic d'efficacité du matin) pour le critère primaire d'efficacité au mois 3, le pourcentage de patients ayant une PIO inférieure à 18 mmHg était de 68,8 % dans le groupe SIMBRINZA, de 42,3 % dans le groupe Brinzolamide et de 44,0 % dans le groupe Brimonidine.

Dans une étude clinique de non-infériorité contrôlée sur 6 mois incluant 890 patients atteints d'un glaucome à angle ouvert (y compris les formes pseudoexfoliatives ou à dispersion pigmentaire) et/ou d'hypertension oculaire qui, selon l'avis de l'investigateur, étaient insuffisamment contrôlés sous monothérapie ou déjà traités par plusieurs médicaments abaissant la PIO et ayant une PIO moyenne diurne initiale comprise entre 26 et 27 mmHg, la non-infériorité de SIMBRINZA par rapport au brinzolamide 10 mg/ml + brimonidine 2 mg/ml administrés de façon concomitante a été démontrée à toutes les visites tout au long de l'étude en ce qui concerne la réduction de la PIO moyenne diurne par rapport aux valeurs initiales (Tableau 1).

Tableau 1. Comparaison de la modification de PIO moyenne diurne (mmHg) depuis la valeur initiale - Étude de non-infériorité

Visite	SIMBRINZA Moyenne ^a	Brinzolamide + Brimonidine Moyenne ^a	Différence Moyenne ^a (IC à 95 %)
Semaine 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Semaine 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Mois 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Mois 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)

^a Moyennes par les moindres carrés découlant d'un modèle statistique tenant compte du site de l'étude, la PIO initiale à 9h et des mesures de la PIO corrélées.

Les réductions de PIO moyenne par rapport aux valeurs initiales à chaque temps de mesure de chaque visite étaient similaires (entre 7 et 10 mmHg) avec SIMBRINZA ou avec les composants individuels administrés de façon concomitante. Les pourcentages de baisse de PIO moyenne par rapport aux valeurs initiales obtenues avec SIMBRINZA étaient comprises entre 25 et 37 %. Le pourcentage de patients ayant une mesure de la PIO inférieure à 18 mmHg était similaire à toutes les visites de l'étude pour le même temps de mesure jusqu'au mois 6 dans les groupes SIMBRINZA et Brinzolamide + Brimonidine. Au temps de mesure +2h (temps correspondant au pic d'efficacité du matin) pour la première visite d'efficacité au mois 3, le pourcentage de patients ayant une PIO inférieure à 18 mmHg était de 71,6 % dans les 2 groupes de l'étude.

Traitements additionnels

Des données cliniques sur l'utilisation de SIMBRINZA en tant que traitement additionnel aux analogues des prostaglandines (APG) ont également montré une efficacité supérieure de SIMBRINZA + APG sur la diminution de la PIO par rapport aux APG utilisés seuls. Dans l'étude CQVJ499A2401, l'association SIMBRINZA + APG (c'est-à-dire travoprost, latanoprost ou bimatoprost) a démontré une efficacité supérieure sur la baisse de la PIO à partir des valeurs initiales par rapport au Véhicule + APG après 6 semaines de traitement, avec une différence moyenne ajustée de la variation de PIO diurne entre les traitements par rapport à l'inclusion de -3,44 mmHg (IC 95%, -4,2, -2,7 ; p-value < 0,001).

Des données cliniques sur l'utilisation de SIMBRINZA en tant que traitement additionnel à l'association à dose fixe travoprost-maléate de timolol en collyre ont également montré une efficacité supérieure de SIMBRINZA + travoprost-maléate de timolol en collyre sur la diminution de la PIO par rapport au travoprost-maléate de timolol utilisé seul. Dans l'étude CQVJ499A2402, l'association SIMBRINZA + travoprost-maléate de timolol en collyre a démontré une efficacité supérieure sur la baisse de la PIO à partir des valeurs initiales par rapport au Véhicule + travoprost-maléate de timolol en collyre après 6 semaines de traitement, avec une différence moyenne ajustée de la variation de PIO diurne entre les traitements par rapport à l'inclusion de -2,15 mmHg (IC 95%, -2,8, -1,5 ; p-value < 0,001).

Le profil de sécurité de SIMBRINZA en tant que traitement additionnel était similaire à celui observé avec SIMBRINZA en monothérapie.

Il n'existe pas de données d'efficacité ni de sécurité sur le traitement additionnel au-delà de 6 semaines.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SIMBRINZA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le brinzolamide est absorbé par la cornée après administration oculaire locale. Le principe actif est également absorbé dans la circulation systémique, où elle se lie fortement à l'anhydrase carbonique dans les globules rouges (GR). Les concentrations plasmatiques sont très faibles. La demi-vie d'élimination sanguine totale est plus longue (>100 jours) chez l'homme du fait de la liaison de l'anhydrase carbonique aux globules rouges.

La brimonidine est rapidement absorbée dans l'œil après administration topique. Chez le lapin, les concentrations oculaires maximales ont été atteintes en moins d'une heure dans la plupart des cas. Les concentrations plasmatiques maximales chez l'homme sont inférieures à 1 ng/ml et atteintes en moins d'1 heure. Les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie d'environ 2 à 3 heures. Aucune accumulation ne se produit en cas d'administration chronique.

Dans une étude clinique oculaire topique comparant les propriétés pharmacocinétiques de SIMBRINZA administré deux ou trois fois par jour au brinzolamide et à la brimonidine administrés séparément en utilisant les deux mêmes posologies, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre dans le sang total du brinzolamide et du N-déséthylbrinzolamide étaient similaires entre le produit combiné et le brinzolamide administré seul. De même, les propriétés pharmacocinétiques dans le plasma à l'état d'équilibre de la brimonidine de la combinaison étaient similaires à celles observées pour la brimonidine administrée seule à l'exception du groupe traité deux fois par jour par SIMBRINZA, dans lequel l' $AUC_{0-12 \text{ heures}}$ moyenne était environ 25 % plus basse que celle de la brimonidine administrée seule deux fois par jour.

Distribution

Les études sur le lapin montrent que les concentrations oculaires maximum du brinzolamide après administration locale se situent dans les tissus antérieurs comme la cornée, la conjonctive, l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire. La rétention dans les tissus oculaires est prolongée du fait de la liaison à l'anhydrase carbonique. Chez l'homme, le brinzolamide se lie modérément (environ 60 %) aux protéines plasmatiques.

La brimonidine présente une affinité pour les tissus oculaires pigmentés, en particulier l'iris et le corps ciliaire, du fait de ses propriétés connues de liaison à la mélanine. Cependant, les données de tolérance cliniques et non cliniques montrent qu'elle est bien tolérée et sans danger en cas d'administration chronique.

Biotransformation

Le brinzolamide est métabolisé par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P450, en particulier CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Le principal métabolite est le N-déséthylbrinzolamide, suivi du N-desméthoxypropyle et du O-desméthyle, ainsi qu'un analogue de l'acide N-propionique formé par oxydation de la chaîne latérale N-propyle du brinzolamide O-desméthyle. Le brinzolamide et le N-déséthylbrinzolamide n'inhibent pas les isoenzymes du cytochrome P450 à des concentrations au moins 100 fois supérieures aux niveaux systémiques maximum.

La brimonidine est largement métabolisée par l'aldéhyde oxydase hépatique, avec formation de 2-oxobrimonidine, 3-oxobrimonidine et 2,3-dioxobrimonidine comme principaux métabolites. On observe également le clivage oxydatif du cycle de l'imidazoline en 5-bromo-6-guanidinoquinoxaline.

Élimination

Le brinzolamide est principalement éliminé dans les urines sous forme non modifié. Chez l'homme, le brinzolamide et le N-déséthylbrinzolamide urinaires représentent respectivement environ 60 et 6 % de la dose. Chez le rat, on observe une légère excrétion biliaire (environ 30 %), principalement sous forme de métabolites.

La brimonidine est principalement éliminée dans les urines sous forme de métabolites. Chez le rat et le singe, les métabolites urinaires ont représenté entre 60 et 75 % de doses orales ou intraveineuses.

Linéarité/non-linéarité

Les propriétés pharmacocinétiques du brinzolamide sont par nature non linéaires du fait de la liaison saturable à l'anhydrase carbonique dans le sang total et dans différents tissus. L'exposition à l'état d'équilibre n'augmente pas proportionnellement à la dose.

Au contraire, la brimonidine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur l'intervalle de doses cliniques thérapeutiques.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

SIMBRINZA est destiné à avoir une action locale dans l'œil. L'évaluation de l'exposition oculaire chez l'homme à des doses efficaces n'est pas réalisable. La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique chez l'homme pour l'abaissement de la PIO n'a pas été établie.

Autres populations spécifiques

Aucune étude destinée à déterminer les effets de l'âge, de l'origine ethnique et de l'insuffisance rénale ou hépatique n'a été réalisée avec SIMBRINZA. Une étude sur le brinzolamide comparant des sujets japonais à des sujets non japonais a mis en évidence des propriétés pharmacocinétiques systémiques similaires dans les deux groupes. Dans une étude sur le brinzolamide administré à des sujets atteints d'insuffisance rénale, l'exposition systémique au brinzolamide et au N-déséthylbrinzolamide chez des sujets ayant une insuffisance rénale modérée a été 1,6 à 2,8 fois supérieure à celle de sujets présentant une fonction rénale normale. Cette augmentation des concentrations, à l'état d'équilibre, dans les globules rouges d'éléments apparentés à la substance n'a pas inhibé l'activité de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges à des niveaux associés à des effets indésirables systémiques. En revanche, le produit combiné n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine <30 ml/minute).

La C_{max} , l'ASC et la demi-vie d'élimination de la brimonidine sont similaires chez les personnes âgées (>65 ans) et chez les adultes jeunes. Les effets de l'insuffisance rénale et hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques systémiques de la brimonidine n'ont pas été évalués. Compte tenu de la faible exposition systémique à la brimonidine après une administration oculaire topique, un changement de l'exposition plasmatique ne semble pas pertinent d'un point de vue clinique.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques systémiques du brinzolamide et de la brimonidine, seuls et en combinaison, chez les patients pédiatriques n'ont pas été étudiées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Brinzolamide

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études non cliniques de toxicité sur la reproduction et le développement, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et sont donc peu pertinents cliniquement. Chez le lapin, des doses orales maternotoxiques de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (soit 261 fois la dose clinique journalière recommandée de 23 µg/kg/jour) n'ont pas révélé d'effet sur le développement fœtal. Chez le rat, des doses de 18 mg/kg/jour (soit 783 fois la dose clinique journalière recommandée), ont donné lieu à une légère baisse de l'ossification du crâne et des sternèbres chez les fœtus, mais pas pour une dose de 6 mg/kg/jour. Ces résultats ont été associés à une acidose métabolique avec diminution du gain de poids corporel des mères et diminution des poids fœtaux. Des diminutions dose-dépendantes du poids fœtal ont été observées chez les petits de mères ayant reçu des doses de 2 à 18 mg/kg/jour. Pendant l'allaitement, la dose sans effet sur la portée était de 5 mg/kg/jour.

Brimonidine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Propylène glycol
Carbomère 974P
Acide borique
Mannitol
Chlorure de sodium
Tyloxapol
Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

4 semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons ronds de 8 ml, en polyéthylène basse densité (PEBD) opaque, avec compte-gouttes en PEBD et bouchon à vis en polypropylène blanc contenant 5 ml de suspension.

Étui contenant 1 ou 3 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/933/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 juillet 2014
Date du dernier renouvellement : 20 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgique

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI POUR UN FLACON DE 5 ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml collyre en suspension
brinzolamide/tartrate de brimonidine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de suspension contient 10 mg de brinzolamide et 2 mg de tartrate de brimonidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de benzalkonium, propylène glycol, carbomère 974P, acide borique, mannitol, chlorure de sodium, tyloxapol, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en suspension

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bien agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie ophtalmique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

Ouvert le :

Ouvert le (1) :

Ouvert le (2) :

Ouvert le (3) :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

simbrinza

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml collyre
brinzolamide/tartrate de brimonidine

Voie ophtalmique

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml collyre en suspension brinzolamide/tartrate de brimonidine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre optométriste (opticien) ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre optométriste (opticien) ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que SIMBRINZA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser SIMBRINZA
3. Comment utiliser SIMBRINZA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver SIMBRINZA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SIMBRINZA et dans quels cas est-il utilisé

SIMBRINZA contient deux principes actifs : le brinzolamide et le tartrate de brimonidine. Le brinzolamide appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et le tartrate de brimonidine appartient à un groupe de médicaments appelés agonistes du récepteur alpha-2 adrénergique. Ces deux substances agissent ensemble pour réduire la pression à l'intérieur de l'œil.

SIMBRINZA est utilisé pour réduire la pression dans les yeux chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) ayant des pathologies oculaires appelées glaucome ou hypertension oculaire et pour qui une pression élevée dans les yeux ne peut pas être contrôlée efficacement par un seul médicament.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser SIMBRINZA

N'utilisez jamais SIMBRINZA

- si vous êtes allergique au brinzolamide, au tartrate de brimonidine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique aux médicaments appelés sulfonamides (incluant par exemple des médicaments utilisés pour traiter le diabète et les infections et aussi des diurétiques (médicaments favorisant l'élimination de l'eau)
- si vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (incluant par exemple des médicaments pour traiter la dépression ou la maladie de Parkinson) ou certains antidépresseurs. Vous devez prévenir votre médecin si vous prenez des antidépresseurs
- si vous avez de graves problèmes rénaux
- si vous avez trop d'acidité dans le sang (une maladie appelée acidose hyperchlémique) chez les bébés et les nourrissons de moins de 2 ans.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, optométriste (opticien) ou pharmacien avant d'utiliser SIMBRINZA si vous avez actuellement ou si vous avez eu dans le passé :

- des problèmes de foie
- une forme d'hypertension dans les yeux appelée glaucome à angle étroit
- les yeux secs ou des problèmes de cornée
- une maladie coronarienne (dont les symptômes peuvent inclure une douleur ou une oppression thoracique, une difficulté à respirer ou une suffocation), une insuffisance cardiaque, une pression artérielle basse ou élevée
- une dépression
- des troubles de la circulation sanguine ou une mauvaise circulation (comme la maladie de Raynaud, le syndrome de Raynaud ou une insuffisance cérébrale).
- si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des lésions buccales suite à l'utilisation de SIMBRINZA ou d'autres médicaments apparentés.

Faites attention lors de l'utilisation de SIMBRINZA :

Des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées en association avec le traitement par le brinzolamide. Arrêtez la prise de SIMBRINZA et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrites dans la rubrique 4.

Si vous portez des lentilles de contact souples, n'utilisez pas le collyre quand vos lentilles sont sur vos yeux. Voir la rubrique « Port de lentilles de contact - SIMBRINZA contient du chlorure de benzalkonium » ci-dessous.

Enfants et adolescents

SIMBRINZA n'est pas destiné à l'utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette classe d'âge. Il est particulièrement important que ce médicament ne soit pas utilisé chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubrique « Ne pas utiliser SIMBRINZA » ci-dessus) car sa sécurité n'est pas démontrée.

Autres médicaments et SIMBRINZA

Informez votre médecin, optométriste (opticien) ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

SIMBRINZA peut affecter ou être affecté par les autres médicaments que vous prenez, y compris d'autres collyres pour traiter le glaucome.

Informez votre médecin si vous prenez ou avez l'intention de prendre l'un des médicaments suivants :

- médicaments pour réduire la pression artérielle
- médicaments pour le cœur, notamment la digoxine (utilisée pour le traitement de pathologies cardiaques)
- autres médicaments pour traiter le glaucome qui sont également prescrits pour le mal de l'altitude (acétazolamide, méthazolamide et dorzolamide)
- médicaments pouvant affecter le métabolisme, tels que la chlorpromazine, le méthylphénidate et la réserpine
- médicaments antiviraux, antirétroviraux (utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)) ou antibiotiques
- médicaments anti-levures ou antifongiques
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou antidépresseurs, notamment l'amitriptyline, la nortriptyline, la clomipramine, la miansépine, la venlafaxine et la duloxétine
- anesthésiques
- sédatifs, opiacés ou barbituriques

Vous devez également signaler à votre médecin si la dose d'un de vos médicaments actuels est modifiée.

SIMBRINZA avec de l'alcool

Si vous consommez régulièrement de l'alcool, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. SIMBRINZA peut être affecté par l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, optométriste (opticien) ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par SIMBRINZA. L'utilisation de SIMBRINZA n'est pas recommandée pendant la grossesse. N'utilisez pas SIMBRINZA sauf s'il vous a été clairement prescrit par votre médecin.

Si vous allaitez, SIMBRINZA peut passer dans votre lait. L'utilisation de SIMBRINZA n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez trouver que votre vision est trouble ou anormale juste après avoir utilisé SIMBRINZA. SIMBRINZA peut également provoquer des vertiges, une somnolence ou de la fatigue chez certains patients.

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines tant que les symptômes n'ont pas disparu.

Port de lentilles de contact - SIMBRINZA contient du chlorure de benzalkonium

Ce médicament contient 0,15 mg de chlorure de benzalkonium dans 5 ml de produit, équivalent à 0,03 mg/ml.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si vous souffrez du syndrome de l'œil sec ou d'un trouble de la cornée (couche transparente à l'avant de l'œil). En cas de sensation anormale, de picotements ou de douleur dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, contactez votre médecin.

3. Comment utiliser SIMBRINZA

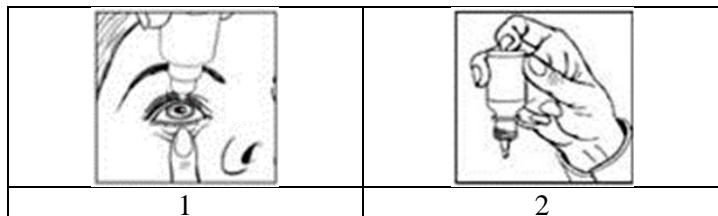
Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, optométriste (opticien) ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

N'utilisez SIMBRINZA que dans les yeux. Ne pas avaler ou injecter.

La dose recommandée est une goutte dans l'œil ou les yeux affecté(s) deux fois par jour. Utilisez-le chaque jour à la même heure.

Comment l'utiliser

Lavez-vous les mains avant de commencer.



Agitez bien avant usage.

Enlevez le bouchon du flacon. Si après avoir retiré le bouchon, le dispositif de sécurité du col du flacon est trop lâche, retirez-le avant d'utiliser le produit.

Ne touchez pas l'embout du flacon avec vos doigts lors de l'ouverture ou de la fermeture du flacon. Vous risqueriez de contaminer le collyre.

Tenez le flacon tête en bas, entre le pouce et vos autres doigts.

Penchez la tête en arrière.

Avec un doigt propre, tirez doucement votre paupière inférieure vers le bas pour créer un sillon entre la paupière et votre œil. La goutte sera déposée à cet endroit (figure 1).

Rapprochez l'embout du flacon de l'œil. Vous pouvez vous aider d'un miroir si besoin.

Ne touchez pas votre œil, votre paupière, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec le compte-gouttes. Vous risqueriez de contaminer le collyre.

Appuyez légèrement sur la base du flacon pour libérer une goutte de SIMBRINZA.

Ne comprimez pas le flacon ; il est conçu pour qu'une légère pression sur la base suffise (figure 2).

Pour réduire la quantité de médicament pouvant pénétrer dans le reste du corps après application de la goutte de collyre, fermez l'œil et appuyez doucement sur le coin de l'œil proche du nez avec un doigt pendant au moins 2 minutes.

Si vous devez traiter les deux yeux, recommencez ces étapes pour l'autre œil. Il n'est pas nécessaire de fermer et d'agiter le flacon avant d'appliquer la goutte dans l'autre œil. Refermez bien le flacon immédiatement après usage.

Si vous devez mettre un autre collyre comme SIMBRINZA, attendez au moins cinq minutes entre l'application de SIMBRINZA et celle de l'autre collyre.

Si une goutte tombe à côté de votre œil, recommencez.

Si vous avez utilisé plus de SIMBRINZA que vous n'auriez dû

Rincez-le avec de l'eau tiède. Ne mettez pas d'autre goutte jusqu'à ce que le moment soit venu de mettre la goutte suivante.

Des adultes ayant accidentellement avalé des médicaments contenant de la brimonidine ont présenté une diminution du rythme cardiaque, une baisse de la tension artérielle pouvant être suivie d'une augmentation de la tension artérielle, une insuffisance cardiaque, des difficultés à respirer et des effets sur le système nerveux. Si cela arrive, contactez immédiatement votre médecin.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez des enfants ayant accidentellement avalé des médicaments contenant de la brimonidine. Ces enfants ont présenté les signes suivants : somnolence, torpeur, température corporelle basse, pâleur et difficultés à respirer. Si cela devait arriver, contactez immédiatement votre médecin.

En cas d'ingestion accidentelle de SIMBRINZA, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser SIMBRINZA

Continuez votre traitement en prenant la dose suivante, comme prévu. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne mettez pas plus d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s), deux fois par jour.

Si vous arrêtez d'utiliser SIMBRINZA

N'arrêtez pas de prendre SIMBRINZA sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez de prendre SIMBRINZA sans en parler à votre médecin, la pression de votre œil ne sera pas contrôlée, ce qui pourrait provoquer une perte de la vue.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre optométriste (opticien) ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, arrêtez le traitement et consultez immédiatement votre médecin, puisqu'ils peuvent être un signe de réaction au médicament. La fréquence d'une réaction allergique à ce médicament n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

- Réactions cutanées graves, notamment érythème ou rougeur et démangeaisons corporelles ou oculaires
- Problèmes pour respirer
- Douleurs à la poitrine, irrégularité du battement cardiaque

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez une fatigue extrême ou des vertiges.

Les effets secondaires suivants ont été observés avec SIMBRINZA et d'autres médicaments contenant uniquement du brinzolamide ou de la brimonidine.

Arrêtez la prise de SIMBRINZA et adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous observez l'un des symptômes suivants :

- plaques rougeâtres non surélevées, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, souvent avec des cloques centrales, une desquamation de la peau, aphes de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Effets oculaires : conjonctivite allergique (allergie oculaire), inflammation à la surface de l'œil, douleur oculaire, gêne oculaire, vision trouble ou anormale, rougeur oculaire.
- Effets indésirables généraux : somnolence, vertiges, mauvais goût dans la bouche, bouche sèche.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Effets oculaires : lésion de la surface oculaire avec perte de cellules, inflammation de la paupière, dépôts à la surface de l'œil, sensibilité à la lumière, gonflement de l'œil (affectant la cornée ou la paupière), sécheresse oculaire, écoulement oculaire, yeux larmoyants, rougeur de la paupière, sensation anormale ou réduite dans l'œil, fatigue oculaire, baisse de la vision, vision double, particules de médicament dans les yeux.
- Effets indésirables généraux : baisse de la pression artérielle, douleur à la poitrine, battements du cœur irréguliers, rythme cardiaque lent ou rapide, palpitations, difficulté pour dormir (insomnie), cauchemars, dépression, faiblesse généralisée, maux de tête, vertiges, nervosité, irritabilité, sensation générale de malaise, perte de mémoire, souffle court, asthme, saignements du nez, symptômes de rhume, sécheresse du nez ou de la gorge, maux de gorge, irritation de la gorge, toux, écoulement nasal, nez bouché, éternuements, infection des sinus, congestion de la poitrine, bourdonnement d'oreille, indigestion, gaz intestinaux ou maux d'estomac, nausées, diarrhée, vomissements, sensation anormale dans la bouche, symptômes allergiques aggravés sur la peau, érythème (rash), sensation cutanée anormale, perte de cheveux, démangeaisons généralisées, augmentation du taux de chlore dans le sang ou baisse du nombre de globules rouges lors de la prise de sang, douleur, mal au dos, douleurs ou spasmes musculaires, douleur au rein comme une douleur dans le bas du dos, baisse de la libido, problèmes sexuels masculins.

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Effets oculaires : diminution de la taille de la pupille
- Effets indésirables généraux : évanouissement, augmentation de la pression artérielle

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Effets oculaires : diminution de la croissance des cils
- Effets indésirables généraux : tremblements, sensation diminuée, perte du goût, valeurs de la fonction hépatique anormales lors de la prise de sang, gonflement du visage, douleur articulaire, envie fréquente d'uriner, douleur à la poitrine, gonflement des extrémités, plaques rougeâtres non surélevées, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, souvent avec des cloques centrales, une desquamation de la peau, aphes de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux et pouvant être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux. Ces éruptions cutanées graves peuvent engager le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre optométriste (opticien) ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SIMBRINZA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Jetez le flacon 4 semaines après l'avoir ouvert afin d'éviter les infections et utilisez un nouveau flacon. Inscrivez la date à laquelle vous l'avez ouvert dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre optométriste (opticien) ou à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SIMBRINZA

- Les substances actives sont le brinzolamide et le tartrate de brimonidine. Un ml de suspension contient 10 mg de brinzolamide et 2 mg de tartrate de brimonidine équivalent à 1,3 mg de brimonidine.
- Les autres composants sont : chlorure de benzalkonium (voir rubrique 2 « Port de lentilles de contact - SIMBRINZA contient du chlorure de benzalkonium »), propylène glycol, carbomère 974P, acide borique, mannitol, chlorure de sodium, tyloxapol, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium et eau purifiée.

Des petites quantités d'acide chlorhydrique et/ou d'hydroxyde de sodium sont ajoutées pour conserver des niveaux d'acidité (niveaux de pH) normaux.

Comment se présente SIMBRINZA et contenu de l'emballage extérieur

SIMBRINZA collyre en suspension est un liquide (suspension uniforme blanche à blanchâtre) fourni dans une boîte contenant un flacon en plastique de 5 ml avec un bouchon à vis ou dans une boîte contenant trois flacons de 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espagne

Novartis Manufacturing NV

Rijksweg 14

2870 Puurs-Sint-Amants

Belgique

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberg

Allemagne

Siegfried El Masnou, S.A.

Camil Fabra 58

El Masnou

08320 Barcelona

Espagne

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.