

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIMBRINZA 10 mg / ml + 2 mg / ml colírio, suspensão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e 2 mg de tartarato de brimonidina equivalente a 1,3 mg de brimonidina.

### Excipiente (s) com efeito conhecido

Cada mL de suspensão contém 0,03 mg de cloreto de benzalcônio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Colírio, suspensão (colírio).

Suspensão uniforme branca a quase branca, pH 6,5 (aproximadamente).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Diminuição da pressão intraocular elevada (PIO) em doentes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular nos casos em que a monoterapia é insuficiente para a redução da PIO (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### Utilização em adultos, incluindo idosos

A dose recomendada é de uma gota de SIMBRINZA no(s) olho(s) afetados duas vezes ao dia.

##### Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a dose seguinte, conforme planeado.

##### Compromisso hepático e / ou renal

SIMBRINZA não foi estudado em doentes com compromisso hepático, pelo que se recomenda precaução nesta população (ver secção 4.4).

SIMBRINZA não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL / min}$ ) ou em doentes com acidose hiperclorémica. Uma vez que a substância ativa de SIMBRINZA, a brinzolamida e os seus metabolitos são excretados predominantemente pelo rim, SIMBRINZA é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3).

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de SIMBRINZA em crianças e adolescentes com idade entre 2 a 17 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

SIMBRINZA é contraindicado em recém-nascidos e crianças com menos de 2 anos de idade na diminuição da pressão intraocular elevada (PIO) com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular nos casos em que a monoterapia é insuficiente para a redução da PIO por razões de segurança (ver secção 4.3).

#### Modo de administração

Para uso oftálmico.

Os doentes devem ser instruídos para agitar bem o frasco antes de usar.

Quando se faz oclusão nasolacrimal e fecho das pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistémica é reduzida. Isto pode resultar numa diminuição dos efeitos secundários sistémicos e um aumento na atividade local (ver secção 4.4).

Para evitar a contaminação do conta-gotas ou da solução, devem ser tomadas as devidas precauções para que a ponta do conta-gotas não toque nas pálpebras, zonas circundantes ou outras superfícies. Os doentes devem ser instruídos a manter o frasco bem fechado quando não estiver em uso.

SIMBRINZA pode ser tomado concomitantemente com outros medicamentos oftálmicos tópicos para reduzir a pressão intraocular. Se estiver a ser utilizado mais de um medicamento oftalmológico tópico, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à(s) substância ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade às sulfonamidas (ver secção 4.4).

Doentes a fazer terapêutica com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (ver secção 4.5).

Os doentes que tomam antidepressivos que afetem a transmissão noradrenérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos e mianserina) (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Doentes com acidose hiperclorémica.

Recém-nascidos e crianças com idade inferior a 2 anos (ver secção 4.4).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O medicamento não deve ser injetado. Os doentes devem ser instruídos para não engolir SIMBRINZA.

#### Efeitos oculares

SIMBRINZA não foi estudado em doentes com glaucoma de ângulo fechado e o seu uso não é recomendado nestes doentes.

O possível efeito da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em doentes com córneas comprometidas (particularmente em doentes com contagem diminuída de células endoteliais). Não foram estudados, especificamente, doentes que utilizam lentes de contato pelo que é recomendado o uso com precaução de brinzolamida, uma vez que os inibidores da anidrase carbónica podem afetar a hidratação da córnea e ao usar lentes de contato pode haver risco aumentado para a córnea (para mais instruções sobre o uso de lentes de contato, veja abaixo em “Cloreto de benzalcónio”). É recomendado uma monitorização cuidadosa dos doentes com córneas comprometidas, tais como: doentes com Diabetes mellitus ou distrofias corneanas.

O tartarato de brimonidina pode causar reações alérgicas no olho. Se forem observadas reações alérgicas, o tratamento deve ser interrompido. Foram notificadas reações de hipersensibilidade ocular tardia com o tartarato de brimonidina, com alguns relatos associados a um aumento da PIO.

Os potenciais efeitos após a cessação do tratamento com SIMBRINZA não foram estudados. Apesar da duração do efeito de redução de PIO para SIMBRINZA não ter sido estudada, é esperado que o efeito de redução da PIO de brinzolamida possa durar 5-7 dias. O efeito de redução da pressão intraocular da brimonidina pode ser mais longo.

#### Efeitos sistémicos

SIMBRINZA contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbónica e, embora administrado topicalmente, é absorvido sistemicamente. Com a administração tópica podem ocorrer os mesmos tipos de reações adversas medicamentosas atribuíveis às sulfonamidas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET). No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto às reações cutâneas. Caso se veriquem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, SIMBRINZA deve ser imediatamente retirado.

#### Cardiopatias

Após a administração de SIMBRINZA foram observadas pequenas reduções na pressão arterial em alguns doentes. Aconselha-se precaução ao utilizar medicamentos: tais como anti-hipertensivos e / ou glicosídeos cardíacos concomitantemente com SIMBRINZA ou em doentes com doença cardiovascular grave ou instável e não controlada (ver secção 4.5)

SIMBRINZA deve ser usado com precaução em doentes com depressão, compromisso coronário ou cerebral, fenómeno de Raynaud, hipotensão ortostática ou tromboangiite obliterante.

#### Distúrbios ácido/ base

Desequilíbrios ácido-base têm sido relatados com inibidores da anidrase carbónica. SIMBRINZA contém brinzolamida, um inibidor da anidrase carbónica, e, embora seja administrado topicalmente, é absorvido a nível sistémico. Podem ser observados os mesmos tipos de reações adversas atribuíveis aos inibidores da anidrase carbónica orais (ou seja, distúrbios ácido-base) com a administração tópica (ver secção 4.5).

SIMBRINZA deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de compromisso renal devido ao possível risco de acidose metabólica. SIMBRINZA é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

#### Compromisso hepático

SIMBRINZA não foi estudado em doentes com compromisso hepático; deve ser usado com precaução no tratamento destes doentes (ver secção 4.2).

#### Agilidade mental

Os inibidores da anidrase carbónica orais podem prejudicar a capacidade de realizar tarefas que requeiram agilidade mental e/ou coordenação física em doentes idosos. SIMBRINZA é absorvido sistemicamente e, estes efeitos podem portanto ocorrer com a administração tópica (ver secção 4.7).

#### População pediátrica

Ainda não foi estabelecida a segurança e eficácia de SIMBRINZA em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos. Foram notificados sintomas de sobredosagem de brimonidina (incluindo perda de consciência, hipotensão, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianose e apneia) em recém-nascidos e crianças que receberam brimonidina colírio como parte do tratamento médico do glaucoma congénito. SIMBRINZA é portanto contraindicado em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.3).

O tratamento de crianças com 2 anos ou mais (especialmente na faixa etária dos 2-7 ou com peso < 20 kg) não é recomendado, devido ao potencial para surgirem efeitos secundários relacionados com o sistema nervoso central. (ver secção 4.9).

#### Cloreto de benzalcónio

SIMBRINZA contém cloreto de benzalcónio que pode causar irritação ocular e é conhecido por descolorar lentes de contato hidrófilas. O contacto com as lentes hidrófilas deve ser evitado. Os doentes devem ser instruídos a retirar as lentes de contacto antes da instilação do SIMBRINZA, e aguardar pelo menos 15 minutos após a aplicação antes da reinserção das lentes contacto.

O cloreto de benzalcónio tem sido associado a casos de irritação ocular e sintomas de olho seco e pode afetar o filme lacrimal e a superfície da córnea. Deve ser utilizado com precaução em doentes com olho seco e em doentes cuja córnea pode estar comprometida. Os doentes devem ser monitorizados em caso de utilização prolongada.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos específicos de interação medicamentosa com SIMBRINZA.

SIMBRINZA está contraindicado em doentes tratados com inibidores da monoamina oxidase e doentes a fazer antidepressivos que afetem a transmissão noradrenérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos e mianserina), (ver secção 4.3). Os antidepressivos tricíclicos podem atenuar a resposta hipotensora ocular de SIMBRINZA.

Aconselha-se precaução, devido à possibilidade de um efeito aditivo ou potenciador com depressores do SNC (álcool, barbitúricos, opióaceos, sedativos ou anestésicos).

Não existem dados sobre o nível de catecolaminas circulantes após a administração com SIMBRINZA. No entanto, é aconselhável precaução em doentes a tomar medicamentos que possam afetar o metabolismo e a absorção de aminas em circulação (por exemplo, clorpromazina, metilfenidato, reserpina, inibidores da recaptação da serotonina - norepinefrina).

Os agonistas alfa adrenérgicos (por exemplo, o tartarato de brimonidina), como classe, podem reduzir a pressão arterial. Após a administração de SIMBRINZA, foram observadas pequenas reduções na pressão arterial em alguns doentes. Aconselha-se precaução ao utilizar medicamentos: tais como anti-hipertensivos e / ou glicosídeos cardíacos, concomitantemente com SIMBRINZA.

Aconselha-se precaução ao iniciar o tratamento (ou em casos de alteração da dose) concomitante com medicamentos sistémicos (independentemente da forma farmacêutica) que possa interagir com agonistas α- adrenérgicos ou interferem com a sua atividade ou seja, agonistas ou antagonistas do receptor adrenérgico (por exemplo a isoprenalina e prazosina).

A brinzolamida é um inibidor da anidrase carbónica e, embora seja administrado topicalmente, é absorvido sistemicamente. Foram relatados casos de desequilíbrios ácido-base com inibidores da anidrase carbónica. O potencial para interações deve ser considerado em doentes a utilizar SIMBRINZA.

Há um potencial para um efeito aditivo sobre os efeitos sistémicos conhecidos da inibição da anidrase carbónica em doentes a utilizar um inibidor da anidrase carbónica por via oral e uma brinzolamida tópica. Não é recomendada a administração concomitante de inibidores da anidrase carbónica orais e SIMBRINZA.

As isoenzimas do citocromo P-450 responsáveis pelo metabolismo da brinzolamida incluem o CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Espera-se que os inibidores do CYP3A4 tais como o cetoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir e troleandomicina inibam o metabolismo da brinzolamida pelo CYP3A4. Aconselha-se precaução se os inibidores do CYP3A4 forem administrados concomitantemente. No entanto, não é provável a acumulação de brinzolamida uma vez que a eliminação renal é a principal via de eliminação. A brinzolamida não é um inibidor das isoenzimas do citocromo P-450.

#### **4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem ou existem dados em quantidade limitada, sobre a utilização de SIMBRINZA em mulheres grávidas. A brinzolamida, após aplicação sistémica, não se mostrou teratogénica em ratos e coelhos (administração oral por sonda). Estudos em animais com brimonidina oral não indicam efeitos prejudiciais diretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Nos estudos com animais, a brimonidina atravessou a placenta e entrou na circulação numa extensão limitada (ver secção 5.3). Não é recomendada a utilização durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos anticoncepcionais.

##### Amamentação

Desconhece-se se SIMBRINZA tópico é excretado no leite materno. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram que, após a administração oral, são excretados níveis reduzidos de brinzolamida no leite materno. SIMBRINZA não deve ser usado por mulheres que estão a amamentar.

##### Fertilidade

Os dados não clínicos não mostram quaisquer efeitos da brinzolamida ou brimonidina na fertilidade. Não existem dados sobre o efeito da administração tópica ocular de SIMBRINZA na fertilidade humana.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

SIMBRINZA tem uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

SIMBRINZA pode causar tonturas, fadiga e/ou sonolência, que pode comprometer a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

A visão turva temporária ou outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se ocorrer uma turvação da visão no momento da instilação o doente deve aguardar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Inibidores da anidrase carbónica orais podem diminuir a capacidade dos idosos para executar tarefas que requeiram agilidade mental e / ou coordenação motora (ver secção 4.4).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos envolvendo SIMBRINZA administrado duas vezes ao dia as reações adversas mais comuns foram hiperémia ocular e reações alérgicas oculares que ocorrem em cerca de 6-7% dos doentes, e disgeusia (sabor amargo ou não habitual na boca após a instilação) que ocorre em cerca de 3% dos doentes.

Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas que se seguem foram reportadas durante estudos clínicos com duas doses diárias de SIMBRINZA e durante os estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com os componentes individuais brinzolamida e brimonidina. Estas encontram-se classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000, < 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\,000$ ) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada um grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

| Classificação por Sistema de Órgãos              | Reações Adversas   |
|--|--|
| Infecções e infestações                          | Pouco frequentes: nasofaringite <sup>2</sup> , faringite <sup>2</sup> , sinusite <sup>2</sup><br>Desconhecidos: rinite <sup>2</sup>  |
| Doenças do sangue e do sistema linfático         | Pouco frequentes: diminuição dos glóbulos vermelhos <sup>2</sup> , aumento do cloreto no sangue <sup>2</sup>   |
| Doenças do sistema imunitário                    | Pouco frequentes: hipersensibilidade <sup>3</sup>  |
| Perturbações do foro psiquiátrico                | Pouco frequentes: apatia <sup>2</sup> , depressão <sup>2,3</sup> , comportamento depressivo <sup>2</sup> , insónia <sup>1</sup> , diminuição da libido <sup>2</sup> , pesadelos <sup>2</sup> , nervosismo <sup>2</sup>   |
| Doenças do sistema nervoso                       | Frequentes: sonolência <sup>1</sup> , tonturas <sup>3</sup> , disgeusia <sup>1</sup><br>Pouco frequentes: dor de cabeça <sup>1</sup> , disfunção motora <sup>2</sup> , amnésia <sup>2</sup> , dificuldades memória <sup>2</sup> , parestesia <sup>2</sup><br>Muito raras: sincope <sup>3</sup><br>Desconhecido: tremor <sup>2</sup> , hipoestesia <sup>2</sup> , ageusia <sup>2</sup>  |
| Afeções oculares                                 | Frequentes: alergia ocular <sup>1</sup> , queratite <sup>1</sup> , dor ocular <sup>1</sup> , desconforto ocular <sup>1</sup> , visão turva <sup>1</sup> , visão anormal <sup>3</sup> , hiperemia ocular <sup>1</sup> , branqueamento da conjuntiva <sup>3</sup><br>Pouco frequentes: erosão da córnea <sup>1</sup> , edema da córnea <sup>2</sup> , blefarite <sup>1</sup> , depósitos da córnea (precipitados queráticos) <sup>1</sup> , distúrbios da conjuntiva (papilas), fotofobia <sup>1</sup> , fotopsia <sup>2</sup> , inchaço ocular <sup>2</sup> , edema da pálpebra <sup>1</sup> , edema da conjuntiva <sup>1</sup> , olho seco <sup>1</sup> , descarga ocular <sup>1</sup> , acuidade visual reduzida <sup>2</sup> , aumento do lacrimejo, pterígio <sup>2</sup> , eritema da pálpebra <sup>1</sup> , meibomianite <sup>2</sup> , diplopia <sup>2</sup> , brilho intenso <sup>2</sup> , hipoestesia do olho <sup>2</sup> , pigmentação da esclera <sup>2</sup> quisto subconjuntival <sup>2</sup> , sensação anormal no olho <sup>1</sup> , astenopia <sup>1</sup><br>Muito raras: uveite <sup>3</sup> , miose <sup>3</sup><br>Desconhecido: distúrbios visuais <sup>2</sup> , madarose <sup>2</sup> |
| Afeções do ouvido e do labirinto                 | Pouco frequentes: vertigem <sup>1</sup> , zumbidos <sup>2</sup>  |
| Cardiopatias                                     | Pouco frequentes: dor cardiorrespiratória <sup>2</sup> , angina de peito <sup>2</sup> , arritmia <sup>3</sup> , palpitações <sup>2,3</sup> , ritmo cardíaco irregular <sup>2</sup> , bradicardia <sup>2,3</sup> , taquicardia <sup>3</sup>   |
| Vasculopatias                                    | Pouco frequentes: hipotensão <sup>1</sup><br>Muito raras: hipertensão <sup>3</sup>   |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Pouco frequentes: dispneia <sup>2</sup> , hiperatividade bronquial <sup>2</sup> , dor faringolaringeal <sup>2</sup> , garganta seca <sup>1</sup> , tosse <sup>2</sup> , hemorragia nasal <sup>2</sup> , congestão do trato respiratório superior <sup>2</sup> , congestão nasal <sup>1</sup> , rinorreia <sup>2</sup> , irritação da garganta <sup>2</sup> , secura nasal <sup>1</sup> , gotejamento pós-nasal <sup>1</sup> , espirros <sup>2</sup><br>Desconhecido: asma <sup>2</sup>   |
| Doenças gastrointestinais                        | Frequentes: boca seca <sup>1</sup><br>Pouco frequentes: dispepsia <sup>1</sup> , esofagite <sup>2</sup> , desconforto abdominal <sup>1</sup> , diarreia <sup>2</sup> , vômitos <sup>2</sup> , náuseas <sup>2</sup> , movimentos abdominais frequentes <sup>2</sup> , flatulência <sup>2</sup> , hipoestesia oral <sup>2</sup> , parestesia oral <sup>1</sup>   |
| Afeções hepatobiliares                           | Desconhecido: teste da função hepática anormal <sup>2</sup>  |

|  |  |
|--|--|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Pouco frequentes: dermatite de contacto <sup>1</sup> , urticária <sup>2</sup> , erupção cutânea <sup>2</sup> , erupção cutânea maculo-papular <sup>2</sup> , prurido generalizado <sup>2</sup> , alopecia <sup>2</sup> , tensão da pele <sup>2</sup><br>Desconhecido: síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4), edema da face <sup>3</sup> , dermatite <sup>2,3</sup> , eritema <sup>2,3</sup> |
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos       | Pouco frequentes: Dor nas costas <sup>2</sup> , espasmos musculares <sup>2</sup> , mialgia <sup>2</sup><br>Desconhecido: artralgia <sup>2</sup> , dores nas extremidades <sup>2</sup>  |
| Doenças renais e urinárias                                 | Pouco frequentes: Dor renal <sup>2</sup><br>Desconhecido: polaquiúria <sup>2</sup>   |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                      | Desconhecido: Disfunção erétil <sup>2</sup>  |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pouco frequentes: dor <sup>2</sup> , desconforto no peito <sup>2</sup> , sentimento anormal <sup>2</sup> , sentimento de agitação <sup>2</sup> , irritabilidade <sup>2</sup> , resíduo medicamentoso <sup>1</sup><br>Desconhecido: dor no peito, <sup>2</sup> edema periférico <sup>2,3</sup>  |

<sup>1</sup> reações adversas observadas com SIMBRINZA  
<sup>2</sup> reações adversas adicionais observadas com monoterapia com brinzolamida  
<sup>3</sup> reações adversas adicionais observadas com monoterapia com brimonidina

#### Descrição das reações adversas selecionadas

A disgeusia foi a reação adversa sistémica mais comum associada ao uso de SIMBRINZA (3,4%). É provável que seja causada pela passagem do colírio na nasofaringe, pelo canal lacrimal e é atribuído principalmente à brinzolamida componente de SIMBRINZA. A oclusão nasolacrimal ou fechar suavemente as pálpebras após a instilação pode ajudar a reduzir a ocorrência deste efeito (ver secção 4.2).

SIMBRINZA contém brinzolamida que é uma sulfonamida inibidora da anidrase carbónica com absorção sistémica. Os efeitos gastrointestinais, do sistema nervoso, hematológicos, renais e efeitos metabólicos são geralmente associados aos inibidores da anidrase carbónica sistémicos. O mesmo tipo de reações adversas atribuídas aos inibidores da anidrase carbónica orais podem ocorrer com a administração tópica.

As reações adversas comumente associadas ao componente de SIMBRINZA, a brimonidina, incluem o desenvolvimento de reações alérgicas oculares, fadiga e / ou sonolência e boca seca. O uso de brimonidina foi associado a diminuição reduzida da pressão arterial. Alguns doentes que utilizaram SIMBRINZA tiveram diminuição da pressão arterial semelhante aos observados com o uso de brimonidina em monoterapia.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Se ocorrer sobredosagem com SIMBRINZA o tratamento deve ser sintomático e de suporte. As vias aéreas do doente devem ser mantidas.

Devido ao componente brinzolamida de SIMBRINZA, pode ocorrer um desequilíbrio eletrolítico, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos no sistema nervoso. Os níveis séricos de eletrólitos (particularmente potássio) e os níveis de pH do sangue devem ser monitorizados.

Há informações muito limitadas quanto à ingestão accidental de brimonidina, componente de SIMBRINZA, em adultos. A única reação adversa reportada à data foi hipotensão. Foi relatado que o episódio hipotensor foi seguido por hipertensão.

Foram relatados casos de sobredosagem orais de outros alfa-2-agonistas que causaram sintomas tais como: hipotensão, astenia, vômitos, letargia, sedação, bradicardia, arritmias, miose, apneia, hipotonía, hipotermia, depressão respiratória e convulsões.

#### População pediátrica

Foram relatadas reações adversas graves com a ingestão inadvertida de brimonidina componente de SIMBRINZA pela população pediátrica. Os indivíduos apresentaram sintomas de depressão do SNC, coma temporário, ou baixo nível de consciência, letargia, sonolência, hipotonía, bradicardia, hipotermia, palidez, depressão respiratória e apneia, e admissão nos cuidados intensivos com intubação, se indicado. Foi relatado que todos os indivíduos tiveram uma recuperação completa, geralmente dentro de 6-24 horas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos oftalmológicos, medicamentos antiglaucoma e mióticos, código ATC: S01EC54

#### Mecanismo de ação

SIMBRINZA contém duas substâncias ativas: brinzolamida e tartarato de brimonidina. Estes dois componentes baixam a pressão intraocular (PIO) em doentes com glaucoma de ângulo aberto (GAA) e hipertensão ocular (HTO) por supressão da formação de humor aquoso a partir do processo ciliar do olho. Embora ambos a brinzolamida e a brimonidina baixem a PIO suprimindo a formação de humor aquoso, os seus mecanismos de ação são diferentes.

A brinzolamida atua através da inibição da enzima anidrase carbónica (CA-II) no epitélio ciliar que reduz a formação de iões bicarbonato com a subsequente redução no transporte de sódio e de fluidos através do epitélio ciliar, resultando na diminuição da formação de humor aquoso. A brimonidina, um agonista adrenérgico alfa-2, inibe a enzima adenilato-ciclase e suprime a formação de humor aquoso cAMP-dependente. Além disso, a administração da brimonidina resulta num aumento no fluxo uveoscleral.

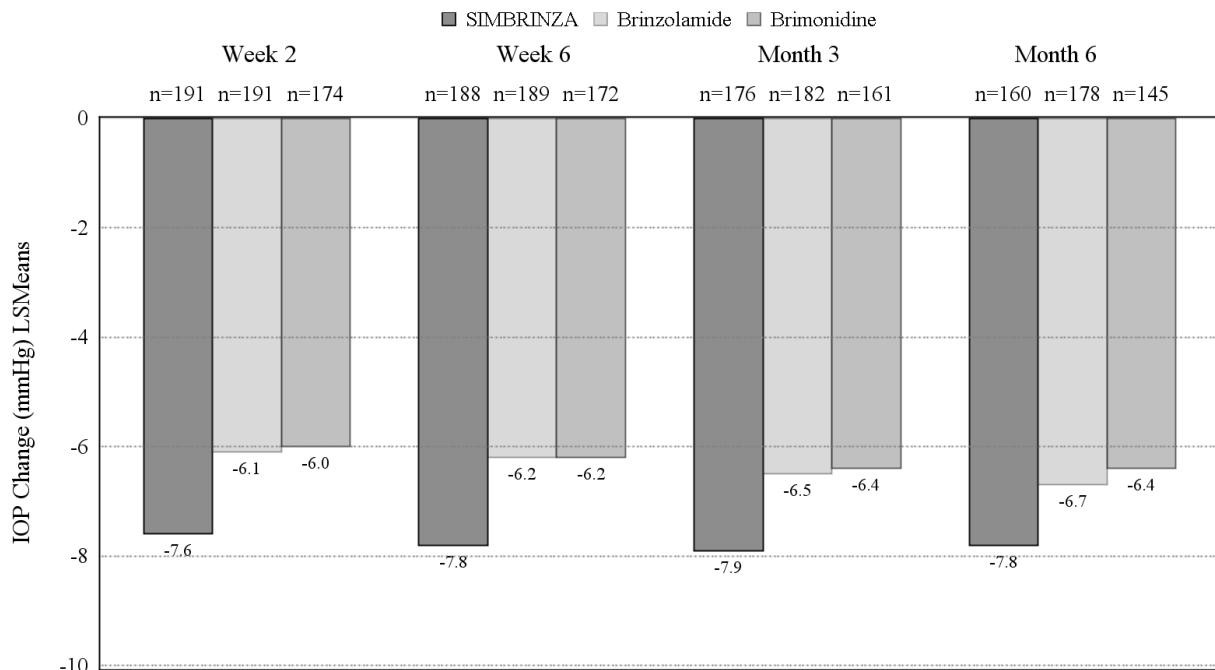
#### Efeitos farmacodinâmicos

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Monoterapia*

Num estudo clínico a 6 meses, controlado, com contribuição de elementos, envolvendo 560 pacientes com glaucoma de ângulo aberto (incluindo pseudo-exfoliação ou dispersão do pigmento) e/ou hipertensão ocular, que, na opinião do investigador, não estavam suficientemente controlados em monoterapia ou já a utilizar múltiplos medicamentos para redução da PIO e que tiveram PIO diurna basal médio de 26 mmHg, o efeito de redução da PIO diurna média de SIMBRINZA duas vezes por dia foi de aproximadamente 8 mmHg. Houve uma redução estatisticamente superior na PIO diurna média com SIMBRINZA comparativamente com brinzolamida 10 mg / mL de ou 2 mg / ml brimonidina administrado duas vezes por dia em todas as visitas ao longo do estudo (Figura 1).

**Figura 1. Média<sup>a</sup> diária (9 AM, 2 hrs, +7 hrs) IOP alteração do valor basal (mmHg) - Contribuição do estudo de elementos**



<sup>a</sup> Os mínimos quadrados derivam de um modelo estatístico, que derivam do ponto 9 AM valor basal de estrato IOP e medidas de IOP correlacionadas nos doentes.

Todas as diferenças de tratamento (SIMBRINZA contra componentes individuais) foram estatisticamente significativas com  $p = 0,0001$  ou menos.

As reduções médias da IOP da *baseline* em cada momento e em cada visita foram maiores com SIMBRINZA (6-9 mmHg) do que com a monoterapia, quer com brinzolamida (5-7 mmHg) ou brimonidina (4-7 mmHg). A percentagem média de reduções da *baseline* com SIMBRINZA variou de 23 a 34%. A percentagem de doentes com uma medida de PIO inferior a 18 mmHg foi superior no grupo de SIMBRINZA do que no grupo de Brinzolamida em 11 das 12 determinações durante o Mês 6 e foram superiores no grupo de SIMBRINZA do que no grupo de Brinzolamida em todas as 12 determinações durante o mês 6. No ponto + 2 h (o tempo correspondente ao pico de eficácia matinal) para a visita de eficácia primária no mês 3, a percentagem de doentes com PIO inferior a 18 mmHg foi de 68,8% no grupo SIMBRINZA, 42,3% no grupo da Brinzolamida, e 44,0% no grupo da Brimonidina.

Num estudo clínico de não inferioridade a 6 meses, controlado, com 890 doentes com glaucoma de ângulo aberto (incluindo pseudo-exfoliação ou componente de dispersão do pigmento) e / ou hipertensão ocular, que, na opinião do investigador, não estavam suficientemente controlados em monoterapia ou já a fazer múltiplos medicamentos para redução da PIO, e que tiveram PIO diurna basal média de 26-27 mmHg, foi demonstrada a não-inferioridade do SIMBRINZA comparativamente à brinzolamida 10 mg / mL brimonidina + 2 mg / mL utilizada concomitantemente, em todas as visitas ao longo do estudo em relação à redução média da PIO diurna da *baseline* (Tabela 1).

**Tabela 1. Comparação da alteração da PIO média diurna (mmHg) do valor basal – Estudo de não inferioridade**

| Visita   | SIMBRINZA Média <sup>a</sup> | Brinzolamida + Brimonidina Média <sup>a</sup> | Diferença média Média <sup>a</sup> (95% CI) |
|----------|------------------------------|---|---|
| Semana 2 | -8,4 (n=394)                 | -8,4 (n=384)                                  | -0,0 (-0,4; 0,3)                            |
| Semana 6 | -8,5 (n=384)                 | -8,4 (n=377)                                  | -0,1 (-0,4; 0,2)                            |
| Mês 3    | -8,5 (n=384)                 | -8,3 (n=373)                                  | -0,1 (-0,5; 0,2)                            |
| Mês 6    | -8,1 (n=346)                 | -8,2 (n=330)                                  | 0,1 (-0,3; 0,4)                             |

<sup>a</sup> Os mínimos quadrados derivam de um modelo estatístico do estudo, 9AM valor basal de estrato IOP e medidas de IOP correlacionadas nos doentes.

As reduções da PIO média da linha de base em cada momento em cada visita com os componentes individuais administrados concomitantemente ou com SIMBRINZA foram semelhantes (7 a 10 mmHg). A média percentual de reduções da PIO basal com SIMBRINZA variou de 25 a 37%. A percentagem de doentes com uma medida da PIO menor que 18 mmHg foram similares ao longo das visitas para o mesmo ponto no tempo durante o Mês 6 nos grupos de SIMBRINZA e Brinzolamida + brimonidina.

No ponto + 2 h (o ponto correspondente ao pico de eficácia matinal) para a visita de eficácia primária na visita do Mês 3, a percentagem de doentes com uma PIO menor que 18 mmHg foi de 71,6% em ambos os grupos do estudo.

#### *Terapêutica complementar*

Os dados clínicos da utilização de SIMBRINZA com análogos das prostaglandinas (PGA) também mostraram eficácia superior de SIMBRINZA + PGA na redução da PIO, em comparação com PGA isoladamente. No estudo CQVJ499A2401, SIMBRINZA + PGA (i.e. travoprost, latanoprost ou bimatoprost) demonstraram eficácia superior na redução da PIO desde a *baseline*, em comparação com Veículo + PGA após 6 semanas de tratamento, com diferenças entre tratamentos na alteração média ajustada desde a *baseline* na PIO diurna de -3,44 mmHg (IC 95%, -4,2; -2,7; valor p <0,001).

Os dados clínicos da utilização de SIMBRINZA com associação de dose fixa de travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) também mostrou eficácia superior de SIMBRINZA + travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) na redução da PIO, em comparação com o travoprost-maleato de timolol isoladamente. No estudo CQVJ499A2402, SIMBRINZA + travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) demonstrou eficácia superior na redução da PIO desde a *baseline*, em comparação com Veículo + travoprost-maleato de timolol (solução em gotas) após 6 semanas de tratamento, com diferenças entre tratamentos na alteração média ajustada desde a *baseline* na PIO diurna de -2,15 mmHg (IC 95%, -2,8; -1,5; valor p <0,001).

O perfil de segurança de SIMBRINZA em terapêutica complementar foi semelhante ao observado com SIMBRINZA em monoterapia.

Não existem dados de eficácia e segurança para terapêutica complementar para além de 6 semanas.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com SIMBRINZA em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de glaucoma e hipertensão ocular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A brinzolamida é absorvida através da córnea após a administração ocular tópica. A substância é também absorvida pela circulação sistémica onde se liga fortemente à anidrase carbónica nos glóbulos vermelhos (GVs). As concentrações plasmáticas são muito baixas. A semivida de eliminação total no sangue é prolongada (> 100 dias) em seres humanos, devido à ligação com a anidrase carbónica GVs.

A brimonidina é rapidamente absorvida no olho após a administração tópica. Nos coelhos, as concentrações máximas oculares foram alcançadas em menos de uma hora, na maioria dos casos. As concentrações plasmáticas máximas humanas são < 1 ng / mL e alcançadas em < 1 hora. Os níveis plasmáticos diminuem com uma semivida de cerca de 2-3 horas. Não ocorre acumulação durante a administração crónica.

Num estudo clínico ocular tópico que comparou a farmacocinética sistémica de SIMBRINZA administrado duas a três vezes ao dia com a brinzolamida e brimonidina administradas individualmente seguindo as mesmas duas posologias, a farmacocinética em estado estacionário da concentração de sangue total da brinzolamida e N-desetilbrinzolamida foi semelhante entre o produto combinado e a brinzolamida administrada sozinha. Da mesma forma, a farmacocinética em estado estacionário da brimonidina da combinação foi semelhante à observada com a brimonidina administrada sozinha com a exceção do grupo de tratamento que fazia SIMBRINZA duas vezes ao dia, para o qual a  $AUC_{0-12\text{ horas}}$  foi cerca de 25% abaixo da brimonidina sozinha administrada duas vezes ao dia.

### Distribuição

Estudos em coelhos mostraram que as concentrações máximas oculares de brinzolamida após administração tópica estão nos tecidos anteriores tais como a córnea, conjuntiva, humor aquoso e corpo ciliar da íris. A retenção nos tecidos oculares é prolongada devido à ligação à anidrase carbónica. A brinzolamida está moderadamente (60%) ligada às proteínas plasmáticas humanas.

A brimonidina tem afinidade para tecidos oculares pigmentados, particularmente para o corpo ciliar da íris, devido às suas propriedades de ligação da melanina. No entanto, os dados clínicos e não clínicos de segurança mostram que é bem tolerado e seguro durante a administração crónica.

### Biotransformação

A brinzolamida é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 hepáticas, especificamente a CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9. Os metabolitos primários são a N - desetilbrinzolamida seguidos dos metabolitos N-desmetoxipropil e O-desmetil, bem como um análogo do ácido N-propiónico formado por oxidação da cadeia lateral de N-propil do O-desmetil da brinzolamida. A brinzolamida e o N- desetilbrinzolamida não inibem as isoenzimas do citocromo P450 em concentrações pelo menos 100 vezes acima dos níveis sistémicos máximos.

A brimonidina é metabolizada extensivamente pela aldeído-oxidase hepática com formação dos principais metabolitos a 2-oxobrimonidina 3-oxobrimonidina e 2,3-dioxobrimonidine. Também é observada a clivagem oxidativa do anel imidazólico a 5-bromo-6-guanidinoquinoxalina.

## Eliminação

A brinzolamida é principalmente eliminada inalterada na urina. Nos seres humanos, a brinzolamida e a N-desetilbrinzolamida urinárias representam 60 e 6% da dose, respetivamente. Dados em ratos mostraram alguma excreção biliar (cerca de 30%), principalmente como metabolitos.

A brimonidina é eliminada inalterada na urina. Em ratos e macacos, os metabolitos urinários representaram 60 a 75% das doses orais ou intravenosas.

## Linearidade/não linearidade

A farmacocinética da Brinzolamida é inherentemente não linear devido à saturação de ligação à anidrase carbónica no sangue total e vários tecidos. O estado estacionário não aumenta a exposição de uma forma proporcional à dose.

Em contraste, a brimonidina tem uma farmacocinética linear no intervalo de dose terapêutica clínica.

## Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

SIMBRINZA é indicado para ação local no olho. A avaliação da exposição ocular a doses eficazes não é viável. Não foi estabelecida a relação farmacocinética / farmacodinâmica em humanos para a redução da PIO.

## Outras populações especiais

Não foram efetuados estudos para determinar os efeitos da idade, raça e compromisso renal ou hepático com SIMBRINZA. Um estudo de brinzolamida em Japoneses versus indivíduos não Japoneses mostrou uma farmacocinética sistémica semelhante entre os dois grupos. Num estudo de brinzolamida em indivíduos com compromisso renal demonstrou-se um aumento médio de 1,6 para 2,8 vezes na exposição sistémica à brinzolamida e N- desetilbrinzolamida entre indivíduos normais e com compromisso renal. Este aumento no estado estacionário de concentrações nos glóbulos vermelhos (GVs) e material relacionado com substância não inibiu a atividade da anidrase carbónica nos glóbulos vermelhos para níveis associados a efeitos secundários sistémicos. No entanto, o produto de combinação não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL / minuto).

Os valores da  $C_{max}$ , AUC e semivida da brimonidina são similares em idosos (> 65 anos de idade) em comparação com indivíduos jovens adultos. Os efeitos de compromisso renal e hepático na farmacocinética sistémica de brimonidina não foram avaliadas. Dada a baixa exposição sistémica à brimonidina tópica após administração tópica ocular, espera-se mudanças na exposição no plasma não seria clinicamente relevante.

## População pediátrica

A farmacocinética sistémica de brinzolamida e brimonidina, isolada ou em combinação, em doentes pediátricos não foram estudadas.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Brinzolamida

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Efeitos em estudos de toxicidade reprodutiva não clínicos e estudos de desenvolvimento de toxicidade foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso da exposição máxima humana, indicando pouca relevância para a utilização clínica. Em coelhos, doses de brinzolamida oral, maternalmente tóxicas, até 6 mg / kg / dia (261 vezes a dose clínica diária recomendada de 23 mg / kg / dia) não revelaram qualquer efeito sobre o desenvolvimento fetal. Nos ratos as doses de 18 mg / kg / dia (783 vezes a dose clínica diária recomendada), mas não de 6 mg / kg / dia resultou numa redução ligeira da ossificação do crânio e esterno dos fetos. Estes resultados foram associados com acidose metabólica com diminuição de peso corporal nas fêmeas e pesos fetais reduzidos. Foram observadas reduções de peso dos fetos relacionado com doses de 2 a 18 mg / kg / dia. Durante o aleitamento, o nível sem efeitos adversos na descendência foi de 5 mg / kg / dia.

#### Brimonidina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de benzalcónio  
Propilenoglicol  
Carbómero 974P  
Ácido bórico  
Manitol  
Cloreto de sódio  
Tioxapol  
Ácido clorídrico e / ou hidróxido de sódio (para ajustar o pH)  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

4 semanas após a primeira abertura.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de 8 mL de polietileno de baixa densidade (LDPE), redondos, opacos com conta-gotas LDPE e uma tampa de rosca de polipropileno branco contendo 5 mL de suspensão.

Recipiente de cartão com 1 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/933/001-002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização no mercado: 18 de julho de 2014

Data da última renovação: 20 de fevereiro de 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberga  
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberga  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DO FRASCO DE 5 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIMBRINZA 10 mg / ml + 2 mg / ml colírio, suspensão  
brinzolamida/tartarato de brimonidina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e 2 mg de tartarato de brimonidina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de benzacónio, propilenoglicol, carbómero 974P, ácido bórico, manitol, cloreto de sódio, tiloxapol, ácido hidroclórico e/ou hidróxido de sódio (para ajustar o pH) e água purificada. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Colírio, suspensão

1x5 ml

3 x 5 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Agitar bem antes de usar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso oftálmico.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Eliminar 4 semanas após primeira abertura.

Aberto:

Aberto (1):

Aberto (2):

Aberto (3):

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

simbrinza

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SIMBRINZA 10 mg / ml + 2 mg / ml colírio.  
brinzolamida/tartarato de brimonidina

Uso oftálmico

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### SIMBRINZA 10 mg / ml + 2 mg / ml colírio, suspensão brinzolamida / tartarato de brimonidina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, optometrista (oculista) ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, optometrista (oculista) ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é SIMBRINZA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar SIMBRINZA
3. Como utilizar SIMBRINZA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SIMBRINZA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é SIMBRINZA e para que é utilizado

SIMBRINZA contém duas substâncias ativas, brinzolamida e tartarato de brimonidina. A brinzolamida pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da amidrase carbónica e a brimonidina pertence a um grupo de medicamentos chamados agonistas dos receptores adrenérgicos alfa 2. Ambas as substâncias trabalham em conjunto para reduzir a pressão dentro do olho.

SIMBRINZA é utilizado para baixar a pressão nos olhos em doentes adultos (18 anos de idade ou mais) que tenham doenças oculares conhecidas como glaucoma ou hipertensão ocular, e em quem a alta pressão nos olhos não pode ser controlada eficazmente por um medicamento isolado (monoterapia).

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar SIMBRINZA

##### **Não utilize SIMBRINZA**

- Se tem alergia à brinzolamida ou ao tartarato de brimonidina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- Se é alérgico às sulfonamidas (exemplos incluem medicamentos utilizados para tratar a diabetes e infecções e também diuréticos)
- Se estiver a tomar inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (exemplos incluem medicamentos para tratar a depressão ou a doença de Parkinson) ou alguns antidepressivos. Deve informar o seu médico se estiver a tomar quaisquer medicamentos antidepressivos
- Se tiver problemas graves nos rins
- Se tem muita acidez no sangue (uma condição chamada acidose hiperclorémica)
- Em bebés e crianças com menos de 2 anos.

## **Advertências e precauções**

Fale com seu médico, com um optometrista (oculista) ou farmacêutico antes de utilizar SIMBRINZA se tem ou teve no passado:

- Problemas de fígado;
- Um tipo de alta pressão nos olhos chamada glaucoma de ângulo fechado;
- Os olhos secos ou problemas de córnea;
- Doença cardíaca coronária (os sintomas podem incluir dor ou aperto no peito, falta de ar ou asfixia), compromisso cardíaco, pressão arterial alta ou baixa;
- Depressão;
- Distúrbios na circulação sanguínea ou má circulação sanguínea (doença de Raynaud, síndrome de Raynaud ou insuficiência cerebral);
- Se já desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca após utilizar SIMBRINZA ou outros medicamentos relacionados.

Tome especial cuidado com SIMBRINZA:

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas ao tratamento com brinzolamida. Pare de utilizar SIMBRINZA e contacte um médico imediatamente se notar algum dos sintomas relacionados com as reações cutâneas graves descritas na secção 4.

Se utiliza lentes de contato hidrófilas, não utilize as gotas com as lentes postas. Ver secção abaixo “Utilizar lentes de contato com- SIMBRINZA- contém cloreto de benzalcónio”.

## **Crianças e adolescentes**

SIMBRINZA não é destinado para ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade porque não foi estudado nesta faixa etária. É particularmente importante que este medicamente não seja utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos (ver secção acima "Não utilize SIMBRINZA") porque é improvável que seja seguro.

## **Outros medicamentos e SIMBRINZA**

Informe o seu médico, o optometrista (oculista) ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

SIMBRINZA pode afetar ou ser afetado por outros medicamentos que está a utilizar, incluindo outros colírios para o tratamento do glaucoma.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou pretender tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos para baixar a pressão arterial
- Medicamentos para o coração incluindo digoxina (usada para tratar doenças do coração)
- Outros medicamentos para o glaucoma que também tratam a má disposição a altas altitudes como a acetazolamida, metazolamida e dorzolamida
- Medicamentos que podem afetar o metabolismo, tais como a clorpromazina, metilfenidato e reserpina
- Medicamentos antivirais, antirretrovirais (utilizados para tratar o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)) ou antibióticos
- Medicamentos antifúngicos e antimicóticos
- Inibidores da Monoamina oxidase (IMAO) ou antidepressivos, incluindo a amitriptilina, ortriptilina, clomipramina, mianserina, venlafaxina e duloxetina
- Anestésicos
- Sedativos, opiáceos e barbitúricos

Deve também informar o seu médico se a dose de qualquer um dos seus medicamentos for alterada.

### **SIMBRINZA com álcool**

Se consome regularmente álcool, pergunte ao seu médico, ao seu optometrista (oculista) ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. SIMBRINZA pode ser afetado pelo álcool.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, o seu optometrista (oculista) ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. As mulheres que podem engravidar são aconselhadas a usar contraceção durante o tratamento com SIMBRINZA. O uso de SIMBRINZA não é recomendado durante a gravidez. Não utilize SIMBRINZA exceto se expressamente indicado pelo seu médico.

Se estiver a amamentar, SIMBRINZA pode passar para o seu leite. O uso de SIMBRINZA não é recomendado durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Depois de utilizar SIMBRINZA pode ficar com a visão turva ou alterada durante algum tempo. SIMBRINZA pode também causar tonturas, cansaço ou sonolência em alguns doentes.

Não conduza nem utilize máquinas até que os sintomas desapareçam.

### **Utilizar lentes de contato - SIMBRINZA contém cloreto de benzalcónio**

Este medicamento contém 0,15 mg de cloreto de benzalcónio por 5 ml equivalente a 0,03 mg/ml.

Cloreto de benzalcónio pode ser absorvido pelas lentes de contacto moles e pode alterar a cor das lentes de contacto. Deve remover as lentes de contacto antes da utilização deste medicamento e voltar a colocá-las 15 minutos depois. Cloreto de benzalcónio também pode causar irritação nos olhos, especialmente se tem os olhos secos ou alteração da córnea (a camada transparente na frente do olho). Se sentir uma sensação estranha no olho, picadas ou dor no olho após utilizar este medicamento, fale com o seu médico.

### **3. Como utilizar SIMBRINZA**

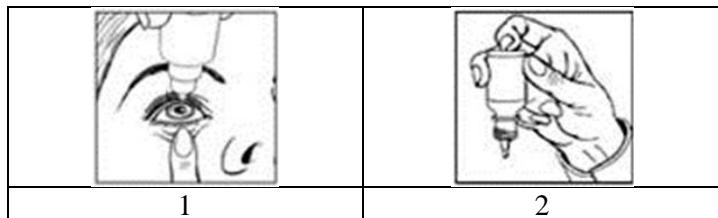
Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, optometrista (oculista) ou farmacêutico. Fale com o seu médico, com o seu optometrista (oculista) ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Só utilize SIMBRINZA nos olhos. Não engolir ou injetar.

**A dose recomendada** é de uma gota no olho ou olhos afetado(s) duas vezes por dia. Aplique à mesma hora em cada dia.

## Como utilizar

Lave as mãos antes de começar.



Agite bem antes de usar.

Desenrosque a tampa do frasco. Se após retirar a tampa, o selo de proteção estiver solto, retire-o antes de utilizar o medicamento.

Não toque no conta-gotas com os dedos ao abrir ou fechar o frasco, pode contaminar as gotas.

Segure o frasco, voltado ao contrário, entre o polegar e os outros dedos.

Incline a cabeça para trás.

Puxe para baixo a pálpebra com um dedo limpo, até se formar uma ‘bolsa’ entre a pálpebra e o olho.

A gota deverá ser aqui colocada (figura 1).

Coloque a extremidade do frasco perto do olho. Utilize o espelho caso sinta que este pode ser útil.

Não toque com o aplicador no olho ou na pálpebra, zonas circundantes ou outras superfícies. Poderá contaminar as gotas.

Pressione suavemente a base do frasco para libertar uma gota de SIMBRINZA.

Não aperte o frasco: este encontra-se concebido para que seja apenas necessária uma ligeira pressão no fundo do frasco (figura 2).

Para reduzir a quantidade de medicamento que pode ir para o resto do corpo após a aplicação do colírio, feche o olho e aplique uma leve pressão no canto do olho ao lado do nariz com o dedo durante pelo menos 2 minutos.

**Se usar as gotas em ambos os olhos**, repita os passos para o outro olho. Não é necessário fechar e agitar o frasco antes de aplicar as gotas no seu outro olho. Feche o frasco imediatamente após o uso.

**Se estiver a utilizar outros colírios para além de SIMBRINZA**, espere pelo menos cinco minutos entre a utilização de SIMBRINZA e outros colírios.

**Se a gota não cair no olho**, tente novamente.

### Se utilizar mais SIMBRINZA do que deveria

Lavar o olho com água morna. Não aplique mais gotas até a hora da sua próxima dose usual.

Adultos que accidentalmente engoliram medicamentos contendo brimonidina tiveram diminuição da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial que pode ser seguido por aumento da pressão arterial, compromisso cardíaco, dificuldade em respirar e efeitos no sistema nervoso. Caso isto aconteça, contacte o seu médico imediatamente.

Foram comunicados efeitos indesejáveis graves em crianças que engoliram accidentalmente brimonidina. Os sinais incluíram sonolência, moleza, baixa temperatura corporal, palidez e dificuldades respiratórias. Se tal acontecer, contacte imediatamente o seu médico.

Se ingerir SIMBRINZA accidentalmente contacte imediatamente o seu médico.

### Caso se tenha esquecido de utilizar SIMBRINZA

Continue com a dose seguinte como planeado. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar. Não utilize mais do que uma gota no(s) olho(s) afetado (s) duas vezes por dia.

## **Se parar de utilizar SIMBRINZA**

Não deixe de utilizar SIMBRINZA sem primeiro falar com o seu médico. Se parar de utilizar SIMBRINZA a pressão no seu olho não será controlada o que pode levar à perda de visão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, optometrista (oculista) ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis, por favor, pare de usar este medicamento e procure atendimento médico imediato, pois estes podem ser sinais de uma reação ao medicamento. A frequência de uma reação alérgica ao medicamento não é conhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

- Reações cutâneas graves, incluindo erupção cutânea ou vermelhidão ou comichão no corpo ou olhos
- Dificuldade em respirar
- Dor no peito e ritmo cardíaco irregular.

Contacte o seu médico imediatamente se desenvolver cansaço extremo ou vertigens.

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com SIMBRINZA e com outros medicamentos contendo em separado brinzolamida ou brimonidina.

Pare de utilizar SIMBRINZA e contacte um médico imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- Manchas avermelhadas sem relevo, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

### **Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Efeitos no olho: conjuntivite alérgica (alergia ocular), inflamação da superfície ocular, dor ocular, desconforto ocular, visão turva ou anormal, vermelhidão ocular
- Efeitos indesejáveis gerais: sonolência, tonturas, mau sabor na boca, boca seca;

### **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Efeitos no olho: danos na superfície dos olhos com perda de células, inflamação da pálpebra, depósitos na superfície do olho, sensibilidade à luz, inchaço do olho (afecta a córnea ou a pálpebra), olho seco, secreção ocular, olho aguado, vermelhidão das pálpebras, diminuição ou sensação anormal no olho, cansaço dos olhos, visão reduzida, visão dupla, resíduos do medicamento.
- Efeitos indesejáveis gerais: diminuição da pressão arterial, dor no peito, batimento cardíaco irregular, ritmo cardíaco lento ou rápido, palpitações, dificuldade em dormir (insónia), pesadelos, depressão, fraqueza generalizada, dor de cabeça, tonturas, nervosismo, irritabilidade, mal-estar generalizado, perda de memória, falta de ar, asma, nariz a sangrar, os sintomas da constipação, nariz ou garganta seca, dor de garganta, irritação na garganta, tosse, nariz com corrimento, nariz entupido, espirros, sinusite, congestão no peito, zumbido no ouvido, indigestão, gases intestinais ou dor de estômago, náuseas, diarreia, vômitos, sensação de corpo estranho na boca, aumento dos sintomas alérgicos na pele, erupção na pele, sensação anormal da pele, perda de cabelo, comichão generalizada, aumento dos níveis sanguíneos de cloro, ou diminuição de glóbulos vermelhos nas análises sanguíneas, dor, dor nas costas, espasmos ou dores musculares, dor nos rins: dores nas costas, diminuição da libido, dificuldade sexual masculina.

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- Efeitos no olho: diminuição do tamanho da pupila
- Efeitos indesejáveis gerais: desmaios, aumento da pressão arterial

**Desconhecido** (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Efeitos no olho: diminuição do crescimento das pestanas
- Efeitos indesejáveis gerais: tremores, diminuição da sensibilidade, perda do paladar, valores anómalos da função hepática (do fígado) nas análises sanguíneas inchaço da face, dor nas articulações, frequente vontade de urinar (micção frequente), dor no peito, inchaço das extremidades, manchas avermelhadas sem relevo, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos, que podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe. Estas erupções cutâneas graves podem ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, optometrista (oculista) ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar SIMBRINZA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na cartonagem após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Deite fora o frasco quatro semanas após a primeira abertura para evitar contaminações e utilize um novo frasco. Anote a data de abertura na embalagem no espaço fornecido.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu optometrista (oculista) ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de SIMBRINZA**

- As substâncias ativas são a brinzolamida e o tartarato de brimonidina. Um ml de suspensão contém 10 mg de brinzolamida e tartarato de brimonidina a 2 mg de equivalente a 1,3 mg de brimonidina.
- Os outros componentes são o cloreto de benzalcônio (ver secção 2 “Utilizar lentes de contato - SIMBRINZA contém cloreto de benzalcônio”), propilenoglicol, o carbómero 974P, o ácido bórico, manitol, cloreto de sódio, tiloxapol, ácido clorídrico e / ou hidróxido de sódio e água purificada.

São adicionadas pequenas quantidades de ácido clorídrico e / ou hidróxido de sódio para manter os níveis de acidez (valores de pH) padrão.

**Qual o aspetto de SIMBRINZA e conteúdo da embalagem**

SIMBRINZA colírio, suspensão, é um líquido (suspensão cor branca a quase branca) fornecido num recipiente de embalagem contendo um ou três frascos de plástico de 5 ml com tampa de rosca.

Nem todas as embalagens poderão ser comercializadas.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

**Fabricante**

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espanha

Novartis Manufacturing NV

Rijksweg 14

2870 Puurs-Sint-Amants

Bélgica

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberga

Alemanha

Siegfried El Masnou, S.A.

Camil Fabra 58

El Masnou

08320 Barcelona

Espanha

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberga

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.