

**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 hyperchlorémique. 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 miansérine) (voir rubrique 4.5).

Patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4)

Patients ayant une acidose hyperchlorémique

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. Si des signes de réactions graves ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent : dyspnée <sup>2</sup> , hyperactivité bronchique <sup>2</sup> , douleur pharyngolaryngée <sup>2</sup> , gorge sèche <sup>1</sup> , toux <sup>2</sup> , épistaxis <sup>2</sup> , congestion des voies respiratoires supérieures <sup>2</sup> , congestion nasale <sup>1</sup> , rhinorrhée <sup>2</sup> , irritation de la gorge <sup>2</sup> , sécheresse nasale <sup>1</sup> , rhinorrhée postérieure <sup>1</sup> , éternuements <sup>2</sup> Fréquence indéterminée : asthme <sup>2</sup>
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent : bouche sèche <sup>1</sup> Peu fréquent : dyspepsie <sup>1</sup> , œsophagite <sup>2</sup> , gêne abdominale <sup>1</sup> , diarrhée <sup>2</sup> , vomissements <sup>2</sup> , nausées <sup>2</sup> , mouvements intestinaux fréquents <sup>2</sup> , flatulences <sup>2</sup> , hypoesthésie orale <sup>2</sup> , paresthésie orale <sup>1</sup>
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : bilan hépatique anormal <sup>2</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : dermatite de contact <sup>1</sup> , urticaire <sup>2</sup> , rash <sup>2</sup> , rash maculo-papuleux <sup>2</sup> , prurit généralisé <sup>2</sup> , alopecie <sup>2</sup> , tiraillements cutanés <sup>2</sup> Fréquence indéterminée : œdème facial <sup>3</sup> , dermatite <sup>2,3</sup> , érythème <sup>2,3</sup>
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent : mal de dos <sup>2</sup> , spasmes musculaires <sup>2</sup> , myalgie <sup>2</sup> Fréquence indéterminée : arthralgie <sup>2</sup> , douleur aux extrémités <sup>2</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : douleurs rénales <sup>2</sup> Fréquence indéterminée : pollakiurie <sup>2</sup>
Affections des organes de reproduction et troubles mammaires	Peu fréquent : dysfonction érectile <sup>2</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : douleur <sup>2</sup> , gêne thoracique <sup>2</sup> , sensation de mal être <sup>2</sup> , sensation de nervosité <sup>2</sup> , irritabilité <sup>2</sup> , résidu de médicament <sup>1</sup> Fréquence indéterminée : douleur thoracique <sup>2</sup> , œdème périphérique <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup> réaction indésirable observée avec SIMBRINZA <sup>2</sup> réaction indésirable supplémentaire observée avec brinzolamide en monothérapie <sup>3</sup> 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 nasolacrimal 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 minimales 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.

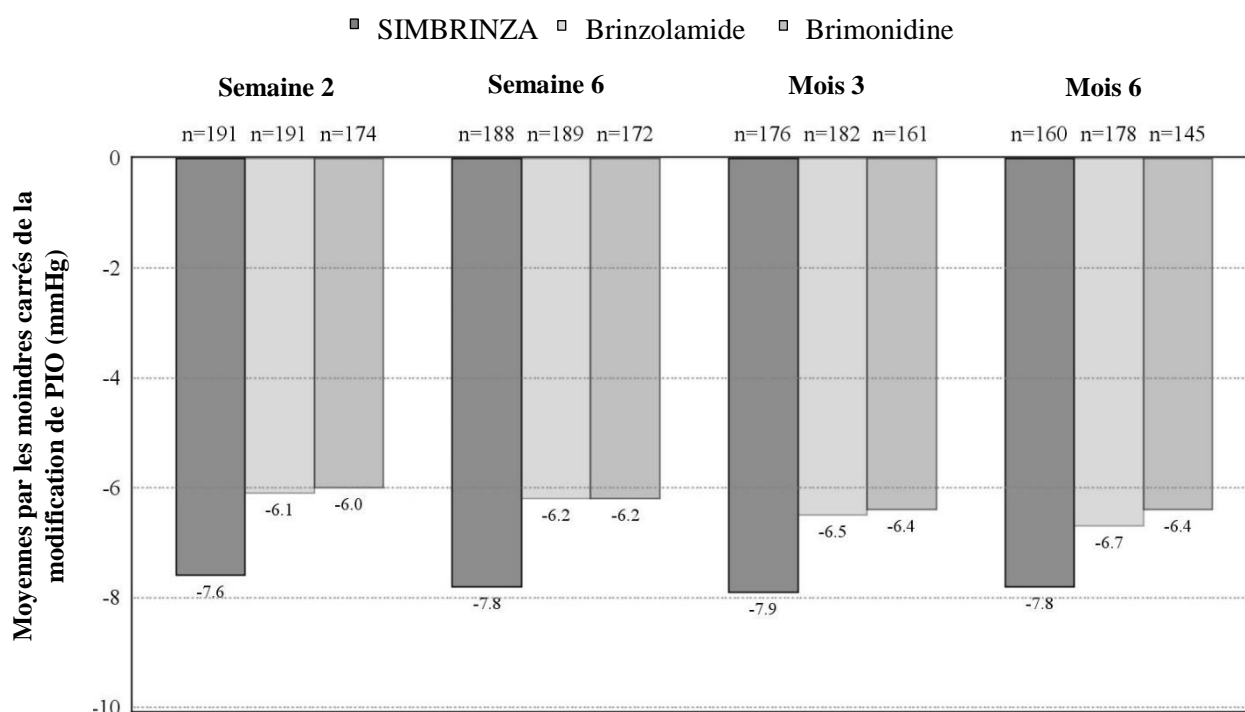
## Effets pharmacodynamiques

### 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 mm Hg, la baisse de PIO moyenne diurne de SIMBRINZA administré deux fois par jour a été d'environ 8 mm Hg. 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 <sup>a</sup> (9h, +2h, +7h) par rapport à la valeur initiale (mm Hg) - Etude de contribution des éléments**



<sup>a</sup>Les 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 mm Hg) qu'avec le brinzolamide (5 à 7 mm Hg) ou la brimonidine (4 à 7 mm Hg) 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 mm Hg était plus élevé dans le groupe SIMBRINZA que dans le groupe Brinzolamide pour 9 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 mm Hg était de 61,7 % dans le groupe SIMBRINZA, de 40,1 % dans le groupe Brinzolamide et de 40,0 % 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 mm Hg, 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 (mm Hg) depuis la valeur initiale - Étude de non-infériorité**

Visite	SIMBRINZA Moyenne <sup>a</sup>	Brinzolamide + Brimonidine Moyenne <sup>a</sup>	Différence Moyenne <sup>a</sup> (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)

<sup>a</sup> 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 mm Hg) 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 mm Hg 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 mm Hg était de 65,6 % dans le groupe SIMBRINZA et de 63,7 % dans le groupe Brinzolamide + Brimonidine.

#### *Traitement additionnel*

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'ASC<sub>0-12 heures</sub> 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'AUC 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 répétée, génotoxicité, 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, cancérogénèse, 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 (Drop-Tainer) 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>.