

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIMBRINZA® 10 mg/ml + 2 mg/ml Augentropfensuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein ml Suspension enthält 0,03 mg Benzalkoniumchlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Menschen

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

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

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

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von SIMBRINZA sind bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung von SIMBRINZA wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

SIMBRINZA darf aus Sicherheitsgründen nicht bei Neugeborenen und Kleinkindern unter 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

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

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

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

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

Wenn eine Applikation vergessen wurde, sollte die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. Die Dosierung von einem Tropfen zweimal täglich in das betroffene Auge oder die betroffenen Augen sollte nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamide (siehe Abschnitt 4.4)

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

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

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)

Patienten mit hyperchlorämischer Azidose Neugeborene und Kleinkinder unter 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Okuläre Wirkungen

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

Der mögliche Einfluss von Brinzolamid auf die Funktion des Hornhautendothels wurde an Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut (besonders bei Patienten mit einer niedrigen Endothelzellzahl) nicht untersucht. Insbesondere Patienten mit Kontaktlinsen wurden nicht untersucht. Wenn diese Patienten Brinzolamid anwenden, wird eine sorgfältige Beobachtung empfohlen, da Carboanhydrasehemmer die Hydratation der Hornhaut beeinflussen können und das Tragen von Kontaktlinsen die Gefahr für die Hornhaut erhöhen könnte. Die sorgfältige

Überwachung von Patienten mit vorgeschädigter Hornhaut, wie etwa Patienten mit Diabetes mellitus oder Hornhautdystrophien, wird empfohlen. Das Tragen von Kontaktlinsen während der Anwendung von SIMBRINZA ist bei sorgfältiger Überwachung möglich (siehe Absatz zu „Benzalkoniumchlorid“ weiter unten).

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

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

Systemische Wirkungen

SIMBRINZA enthält Brinzolamid, einen Sulfonamid-Inhibitor der Carboanhydrase, der auch bei topischer Anwendung systemisch resorbiert wird. Die typischen Nebenwirkungen systemisch angewendeter Sulfonamide können auch bei topischer Anwendung auftreten. Bei Anzeichen schwerwiegender Symptome oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung mit diesem Präparat abzubrechen.

Herzerkrankungen

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

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

Säure/Base-Störungen

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

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

Leberfunktionsstörung

SIMBRINZA wurde an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht

und ist bei diesen Patienten nur mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Mentale Aufmerksamkeit

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

Benzalkoniumchlorid

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

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid eine Keratopathia punctata und/oder eine toxisch ulzerierende Keratopathie verursachen kann. Bei häufiger oder langandauernder Anwendung ist deshalb eine engmaschige Überwachung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit SIMBRINZA durchgeführt.

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

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

Zu den Spiegeln zirkulierender Katecholamine nach der Anwendung von SIMBRINZA liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die

Arzneimittel einnehmen, die möglicherweise den Stoffwechsel und die Aufnahme zirkulierender Amine (z.B. Chlorpromazin, Methylphenidat, Reserpin, Serotonin/Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer) beeinträchtigen, ist Vorsicht geboten.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit zweimal täglich dosiertem SIMBRINZA zeigten sich okuläre Hyperämie und allergische Reaktionen der Augen als die häufigsten Nebenwirkungen, die bei etwa 6–7 % der Patienten auftraten, außerdem Dysgeusie (bitterer oder ungewöhnlicher Geschmack im Mund nach dem Eintropfen) bei ungefähr 3 % der Patienten. Das Sicherheitsprofil von SIMBRINZA glich dem der einzelnen Bestandteile (Brinzolamid 10 mg/ml und Brimonidin 2 mg/ml).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien mit SIMBRINZA (Dosierung zweimal täglich) sowie bei den Einzelkomponenten Brinzolamid und Brimonidin in klinischen Studien und nach der Markteinführung beobachtet und werden entsprechend ihrer Häufigkeit folgendermaßen klassifiziert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe unten stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dysgeusie war die häufigste Nebenwirkung in Zusammenhang mit der Anwendung von SIMBRINZA® (3,4 %). Sie wird vermutlich

durch das Abfließen der Augentropfen durch den Ductus nasolacrimalis in den Nasenrachenraum verursacht und lässt sich hauptsächlich dem Brinzolamid-Bestandteil von SIMBRINZA zuordnen. Das Verschließen des Tränenkanals oder das behutsame Schließen des Lids nach dem Eintropfen können dazu beitragen, die Häufigkeit dieses Effekts zu reduzieren (siehe auch Abschnitt 4.2).

SIMBRINZA enthält Brinzolamid, einen Carboanhydrasehemmer aus der Gruppe der Sulfonamide mit systemischer Resorption. Im Allgemeinen sind mit systemischen Carboanhydrasehemmern Wirkungen auf den

Gastrointestinaltrakt, das Nervensystem sowie hämatologische, renale und metabolische Wirkungen assoziiert. Dieselben Nebenwirkungen, die oral angewendeten Carboanhydrasehemmern zugeschrieben werden, können auch bei topischer Anwendung auftreten.

Häufige mit dem Brimonidin-Bestandteil von SIMBRINZA assoziierte Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen am Auge, Müdigkeit und/oder Benommenheit sowie Mundtrockenheit. Die Anwendung von Brimonidin wurde mit einem minimalen Abfall des Blutdrucks in Verbindung gebracht. Bei manchen mit SIMBRINZA behandelten Pa-

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich: Nasopharyngitis ² , Pharyngitis ² , Sinusitis ² Nicht bekannt: Rhinitis ²
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Erythrozytenzahl erniedrigt ² , Chloridwerte im Blut erhöht ²
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit ³
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Apathie ² , Depression ^{2,3} , depressive Verstimmung ² , Insomnie ¹ , Libido vermindert ² , Albträume ² , Nervosität ²
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Somnolenz ¹ , Schwindelgefühl ³ , Dysgeusie ¹ Gelegentlich: Kopfschmerzen ¹ , motorische Funktionsstörung ² , Amnesie ² , Erinnerungsvermögen eingeschränkt ² , Parästhesien ² Sehr selten: Synkopen ³ Nicht bekannt: Tremor ² , Hypoästhesie ² , Ageusie ²
Augenerkrankungen	Häufig: Augenallergie ¹ , Keratitis ¹ , Augenschmerzen ¹ , Augenbeschwerden ¹ , Sehen verschwommen ¹ , Sehen anomal ³ , okuläre Hyperämie ¹ , Bindehautblässe ³ Gelegentlich: Hornhauterosion ¹ , Hornhautödem ² , Blepharitis ¹ , Hornhautablagerung (keratische Präzipitate) ¹ , Erkrankung der Bindehaut (Papillen) ¹ , Photophobie ¹ , Photopsie ² , Schwellung des Auges ² , Augenlidödem ² , Bindehautödem ¹ , trockenes Auge ¹ , Augenfluss ¹ , Sehschärfe vermindert ² , Tränensekretion verstärkt ¹ , Pterygium ² , Erythem des Augenlids ¹ , Entzündung der Meibom-Drüsen ² , Doppeltsehen ² , Blendung ² , Hypoästhesie des Auges ² , Skleralpigmentation ² , subkonjunktivale Zysten ² , anomale Sinnesempfindung des Auges ¹ , Asthenopie ¹ Sehr selten: Uveitis ³ , Miosis ³ Nicht bekannt: Sehstörung ² , Madarosis ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich: Vertigo ¹ , Tinnitus ²
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Herz- und Atem-Distress ² , Angina pectoris ² , Arrhythmie ³ , Palpitationen ^{2,3} , Herzfrequenz unregelmäßig ² , Bradykardie ^{2,3} , Tachykardie ³
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Hypotonie ¹ Sehr selten: Hypertonie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich: Dyspnoe ² , Hyperreagibilität des Bronchialsystems ² , Pharyngolaryngealschmerzen ² , Halstrockenheit ¹ , Husten ² , Epistaxis ² , Kongestion der oberen Atemwege ² , Nasenverstopfung ¹ , Rhinorrhoe ² , Rachenreizung ² , Nasenschleimhaut trocken ¹ , retronasaler Ausfluss ¹ , Niesen ² Nicht bekannt: Asthma ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Mundtrockenheit ¹ Gelegentlich: Dyspepsie ¹ , Oesophagitis ² , Oberbauchbeschwerden ¹ , Diarrhoe ² , Erbrechen ² , Übelkeit ² , häufige Darmentleerungen ² , Flatulenz ² , orale Hypoästhesie ² , orale Parästhesie ¹ .
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: Leberfunktionstest anomal ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Kontaktdermatitis ¹ , Urtikaria ² , Ausschlag ² , makulopapulöser Ausschlag ² , generalisierter Juckreiz ² , Alopezie ² , Hautspannen ² Nicht bekannt: Gesichtssödem ³ , Dermatitis ^{2,3} , Erythem ^{2,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich: Rückenschmerzen ² , Muskelspasmen ² , Myalgie ² Nicht bekannt: Arthralgie ² , Schmerz in einer Extremität ²
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Gelegentlich: Nierenschmerz ² Nicht bekannt: Pollakisurie ²
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich: Erektile Dysfunktion ²
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Schmerzen ² , Brustkorbbeschwerden ² , anomales Gefühl ² , Gefühl der Zerrahrenheit ² , Reizbarkeit ² , Arzneimittelrückstände ¹ Nicht bekannt: Brustkorbschmerz ² , periphere Ödeme ^{2,3}

¹ Unter SIMBRINZA Therapie beobachtete Nebenwirkungen

² zusätzliche, unter Brinzolamid Monotherapie beobachtete Nebenwirkungen

³ zusätzliche, unter Brimonidin Monotherapie beobachtete Nebenwirkungen

tienten sank der Blutdruck; ähnlich, wie dies auch bei der Anwendung von Brimonidin als Monotherapie beobachtet wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

Kontakt:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkung

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie zum jeweiligen Beitrag der einzelnen Komponenten waren 560 Patienten mit Offenwinkelglaukom (einschließlich Pseudoexfoliations- oder Pigmentdispersionsanteil) und/oder okulärer Hypertension eingeschlossen. Deren Erkrankung war nach Ansicht der Prüfarzte mit einer Monotherapie unzureichend kontrolliert oder sie erhielten bereits eine multiple augeninnendrucksenkende Medikation und wiesen tagsüber einen mittleren Ausgangs-IOD von 26 mmHg auf. Die mittlere augeninnendrucksenkende Wirkung von zweimal täglicher Gabe SIMBRINZA betrug während des Tages 8 mmHg. Mit SIMBRINZA zeigten sich tagsüber statistisch stärkere Absenkungen des mittleren IOD im Vergleich zu zwei Mal täglichem Brinzolamid 10 mg/ml oder Brimonidin 2 mg/ml zu allen Besuchsterminen im Laufe der gesamten Studie (Abbildung 1 auf Seite 5).

Die mittleren IOD-Senkungen gegenüber den Ausgangswerten waren zu jedem Zeitpunkt und bei jedem Besuchstermin unter SIMBRINZA größer (6 bis 9 mmHg) als unter einer Monotherapie mit Brinzolamid (5 bis 7 mmHg) bzw. mit Brimonidin (4 bis 7 mmHg). Die mittleren prozentualen IOD-Senkungen gegenüber den Ausgangswerten betrugen für SIMBRINZA zwischen 23 und 34 %. Der Anteil an Patienten mit einem IOD unter 18 mmHg war bei 9 von 12 Untersuchungen bis Monat 6 in der SIMBRINZA-Gruppe höher als in der Brinzolamid-Gruppe und in allen 12 Untersuchungen bis Monat 6 höher als in der Brimonidin-Gruppe. Zum Zeitpunkt + 2 Std. (dem morgendlichen Wirksamkeits-Peak entsprechend) beim Untersuchungstermin für die primäre Wirksamkeitsvariable in Monat 3 betrug der Anteil der Patienten mit einem IOD unter 18 mmHg in der SIMBRINZA-Gruppe 61,7 %, in der Brinzolamid-Gruppe 40,1 % und in der Brimonidin-Gruppe 40,0 %.

In einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden 890 Patienten untersucht mit Offenwinkelglaukom (einschließlich Pseudoexfoliation oder Pigmentdispersion) oder okulärer Hypertension, deren Erkrankung nach Ansicht der Prüfarzte mit einer Monotherapie unzureichend kontrolliert war oder die bereits eine multiple augeninnendrucksenkende Medikation erhielten und die tagsüber einen mittleren Ausgangs-IOD von 26 bis 27 mmHg aufwiesen. Die Nicht-Unterlegenheit von SIMBRINZA im Vergleich mit zusammen angewendetem Brinzolamid 10 mg/ml + Brimonidin 2 mg/ml hinsichtlich der mittleren Tages-IOD-Senkung konnte bei allen Untersuchungsterminen über die gesamte Studiendauer nachgewiesen werden (Tabelle 1 auf Seite 5).

Die mittleren Absenkungen des IOD gegenüber den Ausgangswerten waren zu jedem Zeitpunkt und bei jedem Besuchstermin für SIMBRINZA und die zusammen angewendeten Einzelbestandteile ähnlich (7 bis 10 mmHg). Die mittleren Absenkungen des IOD gegenüber den Ausgangswerten betrugen mit SIMBRINZA zwischen 25 und 37 %. Die Anteile der Patienten mit einem IOD von weniger als 18 mmHg waren während aller Studienbesuche zum selben Zeitpunkt bis Monat 6 in der SIMBRINZA-Gruppe und der Gruppe Brinzolamid + Brimonidin vergleichbar. Zum Zeitpunkt + 2 Std. (entsprechend des morgendlichen Wirksamkeits-Peaks) beim Untersuchungstermin der primären Wirksamkeit in Monat 3 betrug der Anteil der Patienten mit einem IOD unter 18 mmHg in der SIMBRINZA-Gruppe 65,6 % und in der Gruppe Brinzolamid+Brimonidin 63,7 %.

Kinder und Jugendliche

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

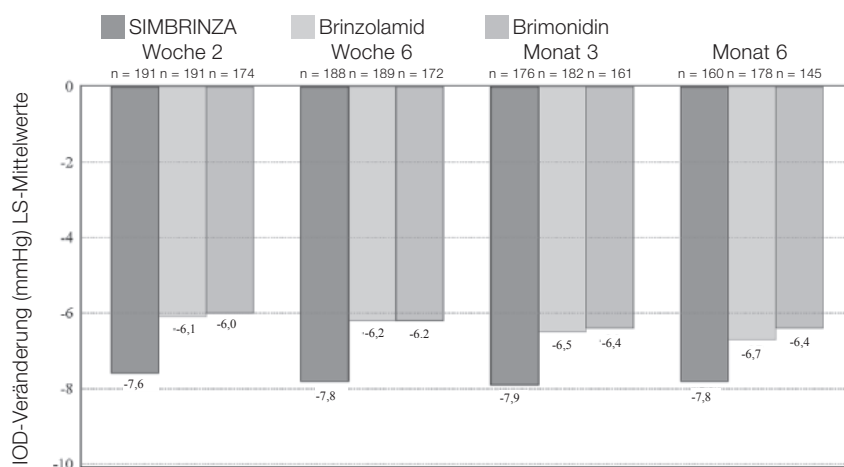
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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



^a Least-Square-Mittelwerte (least square means) abgeleitet von einem statistischen Modell, das die Prüfzentren berücksichtigt, stratifiziert nach dem Ausgangs-IOD um 9:00 Uhr und korrelierten IOD-Messungen am selben Patienten. Alle Behandlungsunterschiede (SIMBRINZA versus Einzelbestandteile) erwiesen sich als statistisch signifikant mit $p = 0,0001$ oder kleiner.

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

Besuchstermin	SIMBRINZA Mittel ^a	Brinzolamid + Brimonidin Mittel ^a	Unterschied Mittel ^a (95 %-KI)
Woche 2	- 8,4 (n = 394)	- 8,4 (n = 384)	- 0,0 (- 0,4; 0,3)
Woche 6	- 8,5 (n = 384)	- 8,4 (n = 377)	- 0,1 (- 0,4; 0,2)
Monat 3	- 8,5 (n = 384)	- 8,3 (n = 373)	- 0,1 (- 0,5; 0,2)
Monat 6	- 8,1 (n = 346)	- 8,2 (n = 330)	0,1 (- 0,3; 0,4)

^a Least-Square-Mittelwerte abgeleitet von einem statistischen Modell, das die Prüfzentren berücksichtigt, stratifiziert nach dem Ausgangs-IOD um 9:00 Uhr und korrelierten Augeninnendruckmessungen am selben Patienten.

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Brimonidin wird weitgehend durch die hepatische Aldehydoxidase metabolisiert, wobei als Hauptmetaboliten 2-Oxobrimonidin, 3-Oxobrimonidin und 2,3-Dioxobrimonidin gebildet werden. Außerdem wird die

oxidative Spaltung des Imidazolin-Rings in 5-Bromo-6-Guanidinoquinoxalin beobachtet.

Elimination

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Weitere besondere Patientengruppen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische SicherheitsdatenBrinzolamid

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

In Studien zur präklinischen Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden Wirkungen lediglich bei Expositionen beobachtet, die so weit oberhalb der maximalen Exposition des Menschen lagen, dass sie von geringer Relevanz für die klinische Anwendung sein dürften. Entwicklungstoxizitätsstudien bei Kaninchen mit oralen Brinzolamid-Dosierungen von bis zu 6 mg/kg/Tag (entspricht der 261-fachen empfohlenen klinischen Tagesdosis von 23 µg/kg/Tag) zeigten trotz signifikanter Toxizität der Muttertiere keine Wirkung auf die fötale Entwicklung. Ähnliche Studien an Ratten führten zu einer leicht verminderten Ossifikation des Schädels und der Sternumsegmente bei Föten von Muttertieren, die Brinzolamid-Dosierungen von 18 mg/kg/Tag (entspricht der 783-fachen empfohlenen klinischen Tagesdosis) erhielten, nicht aber bei solchen, die 6 mg/kg/Tag erhielten. Diese Befunde zeigten sich bei Dosierungen, die eine metabolische Azidose verursachten, und gingen mit einer verringerten Gewichtszunahme bei Muttertieren und einem verminderten Körpergewicht bei Föten einher. Dosisabhängige Verringerungen des fötalen Körpergewichts wurden bei Jungen von Muttertieren beobachtet, die Brinzolamid in Dosen von 2 bis 18 mg/kg/Tag erhielten. Während der Säugeperiode lag die Schwelle für das Auftreten von Nebenwirkungen bei den Jungtieren bei 5 mg/kg/Tag.

Brimonidin

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligem Öffnen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Runde milchig-weiße 8-ml-Tropfflaschen (DROP-TAINER) aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und weißem Schraubverschluss aus Polypropylen.

Inhalt: 5 ml Suspension

Faltschachtel mit 1 oder 3 Tropfflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alcon Laboratories (UK) Ltd
Frimley Business Park
Frimley, Camberley
Surrey GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/933/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 18.07.2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt