

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrSIMBRINZA^{MD}

Suspension ophtalmique de brinzolamide/tartrate de brimonidine

Suspension, 1 %/0,2 % p/v, ophtalmique

Thérapie de la pression intra-oculaire élevée

Inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique et agoniste topique alpha 2 adrénergique

Code ATC S01EC54

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec) H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date de l'autorisation initiale :
11 DÉCEMBRE 2014

Date de révision :
23 DÉCEMBRE 2022

Version Novartis :
8 MAI 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266538

SIMBRINZA est une marque déposée.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; hypersensibilité; reins; peau

12/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFET INDÉSIRABLES.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	15
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....	19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ETUDES CLINIQUES.....	20
14.1	Études cliniques par indication.....	20
	Réduction de la pression intra-oculaire (PIO).....	20
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SIMBRINZA^{MD} (suspension ophtalmique de brinzolamide / tartrate de brimonidine) est indiqué pour :

- la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients adultes présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire, lorsque la réduction de la PIO sous monothérapie est insuffisante ET que le traitement par SIMBRINZA est considéré approprié.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de SIMBRINZA n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage pédiatrique. Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés en association avec l'administration d'une solution ophtalmique à 0,2 % de tartrate de brimonidine auprès de la population pédiatrique. (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7.1.3, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

2 CONTRE-INDICATIONS

La suspension ophtalmique de tartrate de brimonidine/Brinzolamide est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la brinzolamide, à la brimonidine ou à tout ingrédient de la formulation ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »
- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux sulfonamides
- Patients recevant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO)
- Patients prenant des antidépresseurs qui changent la transmission noradrénergique (p. ex., les antidépresseurs tricycliques et la miansérine)
- Insuffisance rénale sévère
- Acidose hyperchlorémique
- Nouveau-nés et enfants de moins de 2 ans

SIMBRINZA est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune étude de SIMBRINZA n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

SIMBRINZA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min). Aucune étude de SIMBRINZA n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min) ni chez des patients atteints d'acidose hyperchlorémique. La composante brinzolamide de SIMBRINZA et son métabolite étant excrétés surtout par les reins, SIMBRINZA est contre-indiqué chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- SIMBRINZA est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique formulé pour l'utilisation ophtalmique topique. L'utilisation de SIMBRINZA doit être interrompue en cas de signes évidents d'hypersensibilité ou de gêne.
- On recommande la prudence lors de l'utilisation de SIMBRINZA dans les cas d'insuffisance rénale légère à modérée. (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage pédiatrique. (Voir 1.1 Enfants et 7.1.3 Enfants.)

4.4 Administration

Recommander aux patients de bien agiter la bouteille avant l'utilisation.

On recommande l'occlusion rhinolacrymale ou la fermeture en douceur des paupières pendant une minute au maximum après l'instillation du produit. Cette méthode permet de réduire le passage dans la circulation générale du médicament administré par la voie topique; elle peut se traduire par une diminution des événements généraux indésirables.

SIMBRINZA peut être utilisé en même temps que d'autres médicaments ophtalmiques topiques pour abaisser la pression intra-oculaire. Si plus d'un médicament ophtalmique topique est utilisé, administrer les divers médicaments à au moins cinq minutes d'intervalle.

Prendre bien soin de ne pas toucher l'œil ou les structures avoisinantes avec l'extrémité du compte-gouttes, car cela pourrait blesser l'œil ou permettre la contamination du compte-gouttes par des bactéries communes qui peuvent causer des infections oculaires. L'utilisation de gouttes oculaires contaminées pourrait causer de graves lésions oculaires avec un risque de perte de vision par la suite. Ne pas utiliser la suspension si la bouteille est fendue ou est endommagée de quelque manière que ce soit.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, continuer le traitement par la dose suivante au moment prévu. La dose administrée ne doit pas dépasser une goutte deux fois par jour dans l'œil affecté ou dans les deux yeux.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant le programme de développement clinique de SIMBRINZA.

Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée chez l'humain, les symptômes de surdosage de la brinzolamide pourraient comprendre : hypotension, déséquilibre électrolytique, apparition d'une acidose et effets sur le système nerveux. Il convient de surveiller les taux des électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin.

On a signalé chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants recevant de la brimonidine dans le cadre d'un traitement médical d'un glaucome congénital ou d'une ingestion orale accidentelle, des symptômes de surdosage de la brimonidine tels que : apnée, bradycardie, coma, hypotension, hypothermie,

hypotonie, léthargie, pâleur, dépression respiratoire et somnolence. La toxicité de la brimonidine ressemble à celle de la clonidine, qui cause des symptômes tels que : fatigue, apnée, bradycardie, hypothermie, étourdissements, hypotension et somnolence.

Symptômes observés en cas de surdosage oral avec d'autres agonistes alpha-2 adrénergiques : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmie, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions.

Le traitement du surdosage oral comprend des soins de soutien et un traitement symptomatique; il faut maintenir ouvertes les voies aériennes du patient.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique (topique)	Suspension/ brinzolamide 1 % p/v et tartrate de brimonidine 0,2 % p/v	Chlorure de benzalkonium (comme conservateur), acide borique, carbomère 974P, acide chlorhydrique (pour ajuster le PH), mannitol, propylène glycol, eau purifiée, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le PH,2) -Tyloxapol

Description

SIMBRINZA est une suspension uniforme de blanc à blanc cassé contenant 10 mg/ml de brinzolamide et 2 mg/ml de tartrate de brimonidine.

SIMBRINZA est présenté dans des bouteilles blanches rondes en polyéthylène basse densité (LDPE) avec compte-gouttes en LDPE naturel et bouchon à vis en polypropylène blanc contenant 10 ml de suspension.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR L'USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE UNIQUEMENT.

Comme d'autres agents ophtalmiques administrés par voie topique, la brinzolamide et le tartrate de brimonidine, les composants actifs de SIMBRINZA, passent dans la circulation générale. Toutefois, la brinzolamide s'accumule notablement dans le sang en raison de sa demi-vie très longue (voir [10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

On a signalé des perturbations de l'équilibre acido-basique lors de l'administration orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et génotoxicité.

Cardiovasculaire

En tant que classe, les agonistes alpha-2 adrénergiques peuvent réduire le pouls et la pression artérielle. Lors des études cliniques, SIMBRINZA s'accompagnait d'une légère réduction de la pression artérielle chez certains patients. Il convient d'être prudent quand on utilise SIMBRINZA en même temps que des antihypertenseurs et/ou des glucosides cardiotoniques ou chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire sévère ou instable non contrôlée.

Le tartrate de brimonidine, composant actif de SIMBRINZA, peut potentialiser des syndromes accompagnant l'insuffisance vasculaire. Il convient donc d'être prudent en utilisant SIMBRINZA chez des patients atteints de dépression (particulièrement des patients prenant des antidépresseurs tricycliques, agents qui peuvent émousser la réponse hypotensive) ou présentant une insuffisance cérébrale ou coronarienne, un phénomène de Raynaud, une hypotension orthostatique ou une thromboangéite oblitérante.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SIMBRINZA peut causer de la fatigue et/ou de la somnolence chez certains patients. Avertir du risque de diminution de l'acuité mentale les patients participant à des activités dangereuses.

SIMBRINZA peut aussi causer une vision floue ou une perturbation visuelle chez certains patients. Souligner au patient qu'il doit attendre que ces symptômes aient disparu avant de conduire une automobile ou une machine.

Endocrinien/métabolisme

SIMBRINZA augmente notablement la glycémie sanguine et diminue le cholestérol sanguin chez les lapins dans les yeux desquels il est administré deux fois par jour par voie topique. Ces réactions ont été observées chez les lapins recevant dans les yeux la brimonidine seule par voie topique (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Hépatique/biliaire/pancréatique

La brinzolamide et le tartrate de brimonidine, les composants actifs de SIMBRINZA, n'ont pas été étudiés chez des insuffisants hépatiques. L'utilisation de SIMBRINZA est déconseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Hypersensibilité

SIMBRINZA contient du brinzolamide qui est un sulfamide qui, bien qu'administré par voie topique, est absorbé par voie systémique. Par conséquent, les mêmes types d'effets indésirables attribuables aux sulfamides peuvent survenir lors de l'administration topique de SIMBRINZA. Des décès sont survenus en raison de réactions graves aux sulfamides, y compris le syndrome de Stevens Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique et d'autres dyscrasies sanguines (voir la section 8 EFFET INDÉSIRABLE). Une nouvelle exposition, quelle que soit la voie d'administration, ne doit pas être entreprise chez les patients présentant un syndrome d'hypersensibilité et un SJS/NET (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Neurologique

SIMBRINZA peut causer de la fatigue et de la somnolence. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

peuvent réduire la capacité d'exécuter des tâches requérant de l'acuité mentale et /ou une coordination physique. Étant donné que SIMBRINZA passe dans la circulation générale, on recommande la prudence lors de l'administration de SIMBRINZA à des patients dont les activités requièrent acuité mentale et/ou coordination physique.

Ophtalmologique

SIMBRINZA est déconseillé dans les cas de glaucome par fermeture de l'angle. SIMBRINZA n'a pas été étudié chez des patients présentant un glaucome par fermeture de l'angle.

On a observé l'activité de l'anhydrase carbonique tant dans le cytoplasme qu'au voisinage des parois plasmiques dans l'épithélium cornéen. Il existe un potentiel accru de développement d'un œdème cornéen chez les patients dont le nombre des cellules endothéliales est faible.

Le rôle possible de la brinzolamide dans la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez les patients dont la cornée est compromise (en particulier lorsque le nombre des cellules endothéliales est faible). Plus précisément, aucune étude ne concernait des porteurs de lentilles cornéennes; il est recommandé de surveiller attentivement ces patients lorsqu'on leur administre de la brinzolamide, car les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent altérer l'hydratation de la cornée et le port de lentilles cornéennes peut accroître le risque cornéen. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients dont les cornées sont compromises, comme les patients diabétiques ou présentant des dystrophies cornéennes.

SIMBRINZA contient du chlorure du benzalkonium, un agent de conservation qui peut causer une irritation oculaire et qui décolore les lentilles cornéennes souples. Il faut éviter tout contact de SIMBRINZA avec les lentilles cornéennes souples. Rappeler aux patients qu'ils doivent enlever leurs lentilles cornéennes avant d'instiller SIMBRINZA et attendre 15 minutes au moins avant de remettre leurs lentilles.

On a signalé aussi que le chlorure de benzalkonium pouvait causer une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéraires toxiques. Une surveillance étroite est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée du produit.

SIMBRINZA peut causer momentanément une vision floue ou d'autres problèmes visuels, ce qui peut affecter la capacité du patient à conduire une automobile ou une machine. Si sa vision devient floue à l'instillation du produit, le patient doit attendre que sa vision s'éclaircisse avant de conduire une automobile ou une machine.

Les études chez l'animal montrent que la brinzolamide et la brimonidine s'accumulent toutes deux notablement dans l'iris/corps ciliaire, dans la choroïde et dans la rétine lors de l'administration oculaire topique 2 fois par jour de SIMBRINZA (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacocinétique animale).

Le tartrate de brimonidine peut causer des réactions d'allergie oculaire. Dans un tel cas, il faut arrêter le traitement.

Psychiatrique

On recommande la prudence lorsqu'on utilise SIMBRINZA chez des patients atteints de dépression.

Reins :

SIMBRINZA est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de SIMBRINZA chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée en raison du risque potentiel d'acidose métabolique.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• Fertilité

On ignore les effets de SIMBRINZA sur la fertilité humaine. Les données non cliniques ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité, que ce soit de la brinzolamide ou de la brimonidine. Chez l'animal, on a observé une toxicité de la brinzolamide pour le développement à des doses induisant une toxicité chez la mère. (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Peau

SIMBRINZA doit être arrêtée immédiatement en cas d'apparition d'une éruption cutanée, car l'éruption peut être, dans certains cas, suivie de réactions dermatologiques/syndrome d'hypersensibilité, y compris le SJS et le NET. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et il leur est conseillé de surveiller de près les réactions cutanées.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

SIMBRINZA est déconseillé chez les femmes enceintes ou chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas la contraception.

Lors d'études de toxicité pour le développement chez le lapin de la brinzolamide administrée à des doses orales de 1, 3 et 6 mg/kg/jour (43, 129 et 258 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain), on a constaté une toxicité maternelle à la dose de 6 mg/kg/jour et une augmentation notable du nombre des variations fœtales (par exemple, os crâniens accessoires), qui était seulement légèrement plus élevé que les valeurs historiques à 1 mg/kg et à 6 mg/kg. Chez le rat, le poids corporel réduit statistiquement des fœtus de femelles recevant des doses orales de 18 mg/kg/jour (783 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain) durant la gestation était proportionnel à la diminution du gain de poids maternel, sans effet statistiquement significatif sur le développement des organes ou des tissus. L'augmentation de la fréquence de sternèbres non ossifiées, d'ossification réduite du crâne et d'hyoïde non ossifié, observée à 6 et à 18 mg/kg, n'était pas statistiquement significative. On n'a observé aucune malformation reliée au traitement. Après l'administration orale de brinzolamide marqué au C14 à des rates gestantes, on a constaté que la radioactivité traversait le placenta et était présente dans les tissus et dans le sang des fœtus.

Lors des études chez l'animal, la brimonidine traversait le placenta et passait dans la circulation fœtale dans une certaine proportion. Les dérivés du médicament étaient éliminés des tissus fœtaux dans les 24 heures suivant l'administration.

(Voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

SIMBRINZA ne devrait pas être utilisé par des femmes allaitant un nouveau-né/nourrisson.

On ignore si SIMBRINZA administré par voie topique est excrété dans le lait maternel; toutefois, on ne peut exclure l'existence d'un risque pour l'enfant au sein.

Les données pharmacodynamiques/ toxicologiques disponibles concernant l'animal montrent que la brinzolamide et la brimonidine sont excrétés dans le lait maternel après administration orale.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : SIMBRINZA est contre-indiqué chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans. On a signalé plusieurs réactions indésirables graves en association avec l'administration de tartrate de brimonidine à des nourrissons. (Voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS)

SIMBRINZA est déconseillé chez les enfants d'âge compris entre 2 et 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

8 EFFET INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables au médicament

Les composants actifs de SIMBRINZA sont commercialisés individuellement sous les noms d'AZOPT^{MD} (brinzolamide, 10 mg/mL) et d'ALPHAGAN^{MD} (tartrate de brimonidine, 2 mg/mL). Ces produits ont des profils d'innocuité individuels bien caractérisés, obtenus par des études cliniques et par la surveillance post-commercialisation.

Les réactions indésirables au médicament (RIM) observées lors des études cliniques de SIMBRINZA correspondent bien à celles observées avec l'un ou les deux composants individuels. Les RIM oculaires le plus souvent observées avec SIMBRINZA sont des effets secondaires oculaires locaux sans gravité (p. ex., hyperémie oculaire, réactions oculaires de type allergique, vision floue et gêne oculaire). Les RIM générales courantes signalées étaient sans gravité : dysgueusie (mauvais goût), sécheresse de la bouche et fatigue / somnolence.

La majorité des RIM aboutissant à l'arrêt de la participation du patient à l'étude étaient des effets secondaires oculaires locaux sans gravité (p. ex., gêne oculaire, hyperémie oculaire et réactions oculaires de type allergique). La fréquence des arrêts par les patients pour ces motifs était semblable pour SIMBRINZA et pour l'administration concomitante des composants individuels (brinzolamide à 10 mg/ml et tartrate de brimonidine à 2 mg/ml).

En général, le profil d'innocuité de SIMBRINZA était semblable à celui des composants individuels (brinzolamide à 10 mg/ml et brimonidine à 2 mg/ml) et ne comportait aucun risque supplémentaire par rapport aux risques connus des composants individuels.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les études cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, ces taux d'effets

indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'évaluation de l'innocuité d'une association fixe brinzolamide/brimonidine administrée deux fois par jour comprenait deux études cliniques de phase III d'une durée de 6 mois. Pendant ces études cliniques, 645 patients ont été exposés à SIMBRINZA.

Le Tableau 2 ci-dessous résume les événements indésirables que le médecin examinateur juge reliés à l'utilisation de SIMBRINZA (par ex. les RIM), signalés avec une fréquence $\geq 1\%$ dans les études cliniques (données groupées), ainsi que la fréquence correspondante des RIM signalées dans les groupes comparateurs.

Tableau 2 - Réactions indésirables au médicament $\geq 1\%$ signalées avec l'utilisation de SIMBRINZA (Brinz/Brim 2 fois/jour) et les fréquences correspondantes observées dans les groupes comparateurs - Études C-10-040/C-10-041								
Événement indésirable (codé)	Brinz/Brim 2 fois/jour N = 645		Brinz+Brim 2 fois/jour N = 436		Brinz 2 fois/jour N = 192		Brim 2 fois/jour N = 175	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Troubles oculaires								
Hyperémie oculaire	27	4,2	17	3,9	1	0,5	8	4,6
Vision floue	18	2,8	13	3,0	1	0,5	2	1,1
Douleur oculaire	18	2,8	8	1,8	3	1,6	-	-
Conjonctivite allergique	17	2,6	9	2,1	-	-	3	1,7
Prurit oculaire	14	2,2	8	1,8	3	1,6	4	2,3
Irritation oculaire	14	2,2	7	1,6	4	2,1	3	1,7
Conjonctivite	12	1,9	5	1,1	-	-	1	0,6
Hyperémie conjonctivale	10	1,6	13	3,0	3	1,6	4	2,3
Allergie oculaire	8	1,2	6	1,4	-	-	2	1,1
Troubles du système digestif								
Sécheresse de la bouche	18	2,8	14	3,2	2	1,0	9	5,1
Troubles du système nerveux								
Dysgueusie	22	3,4	16	3,7	4	2,1	2	1,1
Somnolence	14	2,2	15	3,4	-	-	4	2,3

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

La liste ci-dessous résume les RIM signalés pour l'association fixe brinzolamide/brimonidine, ainsi que pour les composants individuels administrés de manière concomitante ou en monothérapie, avec une incidence $< 1\%$ dans les études cliniques [C-10-041] et [C-10-040] (données groupées). Les réactions indésirables au médicament sont présentées en ordre alphabétique selon la Classification système-organe.

Troubles auriculaires et labyrinthiques : vertiges

Troubles oculaires : sensation anormale dans l'œil, asthénopie, blépharite allergique, blépharite, cataracte corticale, trouble conjonctival, follicules conjonctivaux, irritation conjonctivale, œdème de la conjonctive, dépôts cornéens, érosion de la cornée, œdème cornéen, sécheresse oculaire, ectropion, eczéma des paupières, érythème palpébral, écoulement oculaire, encroûtement de la marge palpébrale, œdème palpébral, sensation de corps étranger dans les yeux, hypermétropie, larmoiement, kératite, kératoconjonctivite sèche, meibomianite, gêne oculaire, photophobie, kératite ponctuée, baisse de l'acuité visuelle, baisse de la vision.

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, dyspepsie, hypoesthésie orale, gêne buccale, paresthésie orale

Troubles généraux et affections aux points d'administration : asthénie, intolérance du médicament, diminution de la tolérance à l'effort, fatigue, résidus médicamenteux, sécheresse des muqueuses

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Lésions, intoxications et complications d'opération : excoriation

Investigations : diminution de la pression artérielle, coloration de la cornée

Troubles du système nerveux : trouble de l'équilibre, étourdissements, maux de tête, hypersomnie, hypotonie, sédation

Troubles psychiatriques : insomnie, augmentation de la libido

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse de la gorge, sécheresse nasale, congestion nasale, écoulement post-nasal, rhinergie, rhinorrhée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : ampoules, dermatite, dermatite allergique, dermite de contact

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension

SIMBRINZA contient deux composants actifs : la brinzolamide et le tartrate de brimonidine. Des événements indésirables additionnels associés aux composants individuels pourraient se produire avec SIMBRINZA :

Brinzolamide :

Les réactions indésirables associées à la brinzolamide comprennent des effets gastro-intestinaux, nerveux, hématologiques, rénaux et métaboliques. L'administration topique peut s'accompagner de réactions indésirables similaires à celles attribuables aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

On a observé des cas de décès dus à une réaction sévère aux sulfonamides, en particulier le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la nécrose hépatique fulminante, l'agranulocytose, l'anémie aplasique et autres dyscrasies sanguines. Il peut se produire une sensibilisation lors de la ré-administration d'une sulfonamide, quelle que soit la voie utilisée.

Tartrate de brimonidine :

Les réactions indésirables associées au tartrate de brimonidine comprennent le développement de réactions oculaires de type allergique, la fatigue et/ou la somnolence et la sécheresse de la bouche. L'utilisation de la brimonidine s'accompagne de baisses minimales de la pression artérielle.

On trouvera les réactions indésirables associées aux composants individuels de SIMBRINZA dans les monographies de produit de la brinzolamide et du tartrate de brimonidine.

Anomalies hématologiques et chimiques observées

Les évaluations de laboratoire clinique pour l'analyse de l'innocuité ont eu lieu durant l'étude clinique de pharmacocinétique (C-10-010) portant sur les volontaires en bonne santé qui ont reçu deux fois par jour 1 mg de brinzolamide par voie orale pendant 2 semaines avant l'administration topique, deux ou trois fois par jour, de SIMBRINZA pendant 13 semaines. On n'a noté aucun changement cliniquement significatif des paramètres hématologiques, chimiques ou urinaires avec l'administration deux ou trois fois par jour de SIMBRINZA.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

On a identifié en pratique clinique les réactions indésirables suivantes lors de l'utilisation post-commercialisation de SIMBRINZA. Ces événements étant notifiés volontairement et concernant une population de dimension inconnue, il est impossible d'en évaluer la fréquence :

Vision floue;

Vertiges;

Sécheresse de la bouche;

Irritation oculaire, douleur oculaire, prurit oculaire;

Fatigue, sensation de corps étrangers dans les yeux;

Hyperémie oculaire et somnolence.

Dans l'ensemble, ces événements sont conformes aux observations des études cliniques concernant SIMBRINZA et/ou ses composants individuels (c.-à-d., la brinzolamide à 10 mg/mL et le tartrate de brimonidine à 2 mg/mL).

On a identifié les réactions suivantes lors de l'utilisation post-commercialisation d'AZOPT^{MD} (brinzolamide, 1 %). Ces événements étant notifiés volontairement et concernant une population de dimension inconnue, il est impossible d'en évaluer la fréquence :

Agueusie, arythmie, arthralgie, asthme, augmentation de la pression artérielle, douleur thoracique, augmentation du rythme cardiaque

trouble cornéen, dermatite, érythème, érythème des paupières, allergie oculaire, troubles des paupières, hypersensibilité, hypertension, hypoesthésie, madarose, malaise résidus de médicament

douleur dans les extrémités, œdème périphérique, pollakiurie

rhinite, tachycardie, tremblements, vertiges et trouble visuel

-Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), alopecie, érythème, éruption cutanée

On a identifié en pratique clinique les réactions suivantes lors de l'utilisation post-commercialisation de solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine. Ces événements étant notifiés volontairement et concernant une population de dimension inconnue, il est impossible d'en évaluer la fréquence :

Hypersensibilité, iritis, iridocyclite (uvéite antérieure), conjonctivite, myosis

Réactions cutanées, syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET)

Syncope et hypotension

On a aussi signalé chez les nourrissons recevant des solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine : vision floue, conjonctivite, fatigue, vertiges, hypersensibilité et somnolence

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec SIMBRINZA.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

SIMBRINZA est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (médicaments qui peuvent changer le métabolisme et le captage des amines circulantes) et chez les patients sous antidépresseurs, médicaments qui affectent la transmission noradrénergique (p. ex., les antidépresseurs tricycliques et la miansérine). (Voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS) On a signalé que les antidépresseurs tricycliques émoussaient l'effet hypotenseur de la clonidine systémique. On ignore si l'utilisation concomitante de ces agents avec SIMBRINZA chez l'humain peut provoquer une interférence résultante avec l'effet abaisseur de la PIO du produit. De tels médicaments peuvent théoriquement interférer avec le métabolisme du tartrate de brimonidine et peuvent potentiellement accentuer les effets secondaires généraux, telle l'hypotension.

On doit envisager la possibilité d'un effet additif ou potentialisateur en cas d'utilisation avec des dépresseurs du SNC (c.-à-d., alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques).

On ne dispose d'aucune donnée concernant le niveau des catécholamines circulantes après l'administration de SIMBRINZA. Toutefois, on recommande la prudence chez les patients qui prennent des médicaments susceptibles de modifier le métabolisme et le captage des amines circulantes (p. ex., la chlorpromazine, le méthylphénidate et la réserpine).

En tant que classe, les agonistes alpha-adrénergiques (p. ex., le tartrate de brimonidine) peuvent ralentir le pouls et abaisser la pression artérielle. On a noté, après l'administration de SIMBRINZA, de faibles baisses de la pression artérielle chez certains patients. La prudence est donc de rigueur quand on utilise en même temps que des antihypertenseurs et/ou des glycosides cardiotoniques.

Il convient aussi d'être prudent en utilisant SIMBRINZA en même temps que des agents à action générale (quelle qu'en soit la forme pharmaceutique) pouvant interagir avec les agonistes alpha-adrénergiques ou interférer avec leur action (p. ex., isoprénaline, prazosine).

La brinzolamide, composant de SIMBRINZA, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie topique, passe dans la circulation générale. On a signalé des perturbations de l'équilibre acido-basique lors de l'administration orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. On doit envisager chez les patients recevant SIMBRINZA la possibilité d'interactions. Il existe un potentiel d'addition des effets généraux connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et la brinzolamide par voie topique. L'administration concomitante de SIMBRINZA par voie topique et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale est donc déconseillée.

L'utilisation concomitante de salicylates (p. ex., acide acétylsalicylique) et de SIMBRINZA est déconseillée, particulièrement en traitement à forte dose (> 1 g par jour), car elle peut aboutir à une diminution de

l'efficacité du salicylate, à une toxicité pour le SNC, à une acidose métabolique et à d'autres réactions indésirables. Aucune de ces altérations n'a été observée durant les études cliniques avec la suspension ophtalmique de brinzolamide à 1 %. Par contre, on a observé de rares cas d'altération de l'équilibre acido-basique chez des patients traités par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale recevant de fortes doses de salicylate.

Les isoenzymes du cytochrome P450 responsables du métabolisme de la brinzolamide sont : CYP3A4 (principale), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. On s'attend à ce que des inhibiteurs de la CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et la troléandomycine, inhibent le métabolisme de la brinzolamide par CYP3A4. On doit donc être prudent en administrant des inhibiteurs de la CYP3A4 en même temps que la brinzolamide. La brinzolamide n'inhibe aucune des isoenzymes du cytochrome P450.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SIMBRINZA contient deux substances actives : la brinzolamide et le tartrate de brimonidine. La brinzolamide et la brimonidine abaissent toutes deux la PIO en supprimant la production de l'humeur aqueuse, mais les mécanismes d'action sont différents.

La brinzolamide agit en inhibant l'enzyme anhydrase carbonique (CA-II) dans l'épithélium ciliaire, ce qui réduit la formation d'ions bicarbonate et le transport subséquent de sodium et de liquides à travers l'épithélium ciliaire et, en définitive, la formation de l'humour aqueuse.

Le tartrate de brimonidine, un agoniste alpha-2 récepteur adrénergique, inhibe l'enzyme adénylate cyclase et supprime la formation AMPc-dépendante de l'humeur aqueuse. En outre, l'administration de brimonidine se traduit par une augmentation du débit uvéoscléral.

10.2 Pharmacodynamie

Non disponible.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la brinzolamide est essentiellement non linéaire du fait de sa liaison saturable à l'anhydrase carbonique dans le sang entier et dans divers tissus. L'exposition à la brinzolamide n'augmente donc pas proportionnellement à la dose à l'état stationnaire. La pharmacocinétique de la brimonidine est linéaire et l'exposition générale au médicament augmente avec la dose d'une manière qui est approximativement proportionnelle.

La pharmacocinétique et l'élimination de la brinzolamide et de la brimonidine chez l'humain ont été

caractérisées et sont présentées dans les monographies de produit d'AZOPT^{MD} (gouttes ophtalmiques de brinzolamide 10 mg/ml, suspension) et d'ALPHAGAN^{MD} (gouttes ophtalmiques de tartrate de brimonidine 2 mg/ml, solution).

Tableau 3 : Concentrations dans le plasma et les globules rouges de la brinzolamide et de la N-deséthyl-brinzolamide à l'état stationnaire (creux) après l'administration de brinzolamide 1 %/tartrate de brimonidine 0,2% (2 fois/jour) chez des sujets en bonne santé [jour 107]

	Globules rouges C_{és} (μM)	Plasma C_{és} (ng/mL)
Brinzolamide	15,2 (3,49, 24,5)	2,52 (1,19, 6,67)
N-deséthyl-brinzolamide	1,81 (0,592, 4,89)	N.d.

Les données C_{és} (concentration à l'état stationnaire) et ASC_{jours 15-107} (aire sous la courbe entre les jours 15 et 107) sont présentées comme moyennes géométriques. Les valeurs entre parenthèses sont les minimum et maximum du paramètre correspondant. N.d. = Non détecté (limite de détection inférieure à 1 ng/mL, le cas échéant). L'ASC des GR à l'état stationnaire n'est pas calculée, car elle est directement proportionnelle à la C_{és} (le profil de concentration en fonction du temps est rectangulaire dans un intervalle d'administration donné).

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la brimonidine à l'état stationnaire après l'administration de brinzolamide 1 %/tartrate de brimonidine 0,2 % (2 fois/jour) chez des sujets en bonne santé [jour 21]

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC_{0-∞} (ng*h/ml)	t_½ (h)
Brimonidine	0,072 (0,023; 0,179)	0,50 (0,25; 1,00)	0,196 (0,058, 0,408)	2,57 (1,37, 4,69)

Les données C_{max}, ASC_{0-t} [t = dernière concentration] et T_{1/2} sont présentées comme moyennes géométriques. La donnée T_{max} est présentée comme une médiane. Les valeurs entre parenthèses sont les minimum et maximum du paramètre correspondant.

Absorption :

La brinzolamide est absorbée à travers la cornée après administration oculaire topique. Le médicament passe aussi dans la circulation générale où il se lie fortement à l'anhydrase carbonique dans les globules rouges (GR). La concentration plasmatique du médicament est faible.

La demi-vie d'élimination de la brinzolamide dans le sang entier est prolongée (> 100 jours) chez l'humain du fait de la liaison à l'anhydrase carbonique des GR, ce qui provoque une accumulation notable du médicament dans le sang.

La concentration plasmatique de la brimonidine (C_{max} moyenne = 0,06 ng/mL après 10 jours de traitement) atteint le maximum en 1 à 4 heures, puis diminue avec une demi-vie plasmatique de 3 heures environ.

Lors d'une étude clinique oculaire topique comparant la pharmacocinétique dans le sang entier à l'état stationnaire de la suspension ophtalmique de brinzolamide/tartrate de brimonidine et celles de la brinzolamide et de la brimonidine administrées individuellement, les pharmacocinétiques de la brinzolamide et de la N-deséthyl-brinzolamide étaient semblables pour le produit d'association et pour la brinzolamide administrée seule. De même, la pharmacocinétique dans le plasma à l'état stationnaire

de la brimonidine de l'association était semblable à celle de la brimonidine administrée seule.

Distribution :

Les études chez le lapin montrent que, lors d'une série d'instillations oculaires topiques deux fois par jour, le brinzolamide s'accumule fortement dans l'iris/corps ciliaire, dans la choroïde et, surtout, dans la rétine, alors que la brimonidine s'accumule notablement dans la choroïde, la rétine et, surtout l'iris/corps ciliaire (voir Pharmacocinétique animale). L'accumulation de la brimonidine dans l'iris, le corps ciliaire, la choroïde et la rétine est aussi signalée chez les macaques de Buffon après administration oculaire topique de brimonidine 0,5 % deux fois par jour. La rétention oculaire prolongée de la brinzolamide peut être due en particulier à la liaison à l'anhydrase carbonique.

Métabolisme :

La brinzolamide est métabolisée par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P450, dont CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9. Le métabolite primaire de la brinzolamide est la N-deséthyl-brinzolamide, suivi des métabolites N-desméthoxypropyl-brinzolamide et O-desméthyl-brinzolamide, ainsi que d'un analogue de l'acide N-propionique, formé par oxydation de la chaîne latérale N-propyl de la O-desméthyl-brinzolamide. Ni la brinzolamide ni la N-deséthyl-brinzolamide n'inhibent les isoenzymes du cytochrome P450 à des concentrations supérieures à 100 fois les niveaux systémiques maximums.

La brimonidine est surtout métabolisée dans le foie, très probablement par le cytochrome P450 et par l'aldéhyde oxydase. Les voies métaboliques principales de la brimonidine sont l' α (N)-oxydation en 2-oxobrimonidine, 3-oxobrimonidine et 2,3-dioxobrimonidine et le clivage oxydatif de l'anneau imidazoline pour produire la 5-bromo-6-guanidinoquinoxaline.

Élimination :

La brinzolamide est surtout éliminée sans changement dans l'urine. Chez l'humain, la brinzolamide et la N-deséthyl-brinzolamide urinaires représentent 60 % et 6 % de la dose respectivement.

Le tartrate de brimonidine est éliminé rapidement par métabolisme systémique extensif; il n'y a pas d'accumulation systémique marquée lors d'administrations multiples. L'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination du médicament et de ses métabolites. Environ 87 % d'une dose radioactive administrée par voie orale est éliminée dans les 120 heures, dont 74 % sont retrouvés dans l'urine au cours des 96 premières heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Aucune étude de l'association fixe brinzolamide/brimonidine n'a été faite pour déterminer les effets de l'âge, de la race ou d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Une étude de la brinzolamide chez des sujets japonais et des non japonais révèle une pharmacocinétique systémique semblable dans les deux groupes. Lors d'une étude de la brinzolamide chez des insuffisants rénaux, on a noté une augmentation de 1,6 à 2,8 fois de l'exposition systémique à la brinzolamide et à la N-deséthyl-brinzolamide chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux sujets normaux. Cette augmentation des concentrations à l'état stationnaire dans les GR de substances reliées au médicament n'inhibait pas l'activité de l'anhydrase carbonique dans les GR jusqu'aux niveaux qui s'accompagnent d'effets secondaires systémiques. Le produit d'association n'est cependant pas recommandé pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute).

- **Enfants** La pharmacocinétique systémique de la brinzolamide et de la brimonidine, seules ou en association, n'a pas été étudiée chez les enfants.
- **Personnes âgées** On n'a observé aucune différence de pharmacocinétique et d'innocuité entre les personnes âgées et les autres adultes. La $C_{\max}$ et la demi-vie apparente du tartrate de brimonidine étaient similaires chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les adultes plus jeunes, indiquant que l'absorption générale et l'élimination ne sont notablement changées par l'âge.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver SIMBRINZA entre 2° C et 25° C (36° F - 77° F). Jeter la bouteille de 10 mL 125 jours après l'ouverture. Garder hors de vue et de portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut recommander aux patients d'éviter de toucher l'œil ou n'importe quelle surface avec l'extrémité du compte-gouttes, car cela risque de contaminer la solution. Voir [4.4 Administration](#) pour des informations plus détaillées.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

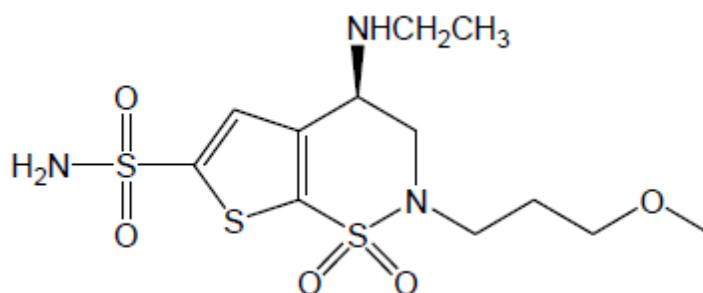
Substance pharmaceutique

Nom propre : Brinzolamide

Nom chimique : (R)-4-(éthylamino)-3,4-dihydro-2-(3-méthoxypropyl)-2H-thiéno [3,2-e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$; 383,51 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs à blanc cassé. Très légèrement soluble dans l'eau

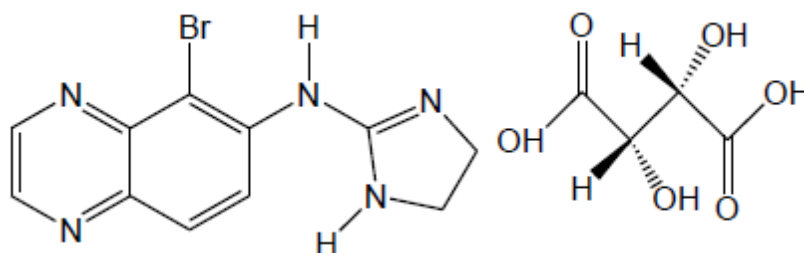
à un pH 7, modérément soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol; point de fusion d'environ 131 °C

Nom propre : Brimonidine / Tartrate de brimonidine

Nom chimique : 5-Bromo-6-(2-imadazoline-2-ylamino) quinoxaline L-tartrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$; 442,22 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre ou cristaux blancs à blanc cassé, jaune pâle à jaunes. Soluble dans l'eau à pH 6,35, légèrement soluble dans l'eau à pH 7,49 et dans le méthanol; point de fusion 200 °C

14 ETUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Réduction de la pression intra-oculaire (PIO)

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une PIO

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen ^a ($\pm\sigma$)	Sexe (M/F)	PIO de référence ^b (moyenne $\pm \sigma$) [mm Hg]
C-10-040 / Phase 3	Étude de supériorité, multicentrique, randomisée, à double insu, à 3 groupes parallèles et contrôle actif	<u>Brinzolamide/ Brimonidine 1 %/0,2 %</u> : 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil; voie topique; 6 mois	N = 193	64,6 ($\pm 12,18$)	87/106	Diurne : 25,9 $\pm$ 0,19 9 h : 27,0 $\pm$ 0,18 11 h : 25,9 $\pm$ 0,21 16 h : 24,8 $\pm$ 0,23
		<u>Brinzolamide (1%)</u> : 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil; voie topique; 6 mois	N = 192	64,2 ($\pm 11,26$)	90/102	Diurne : 25,9 $\pm$ 0,20 9 h : 27,0 $\pm$ 0,18 11 h : 25,9 $\pm$ 0,22 16 h : 24,8 $\pm$ 0,24
		<u>Brimonidine (0,2%)</u> : 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil; voie topique; 6 mois	N = 175	64,3 ($\pm 11,61$)	73/102	Diurne : 26,0 $\pm$ 0,19 9 h : 27,0 $\pm$ 0,19 11 h : 26,2 $\pm$ 0,22 16 h : 24,9 $\pm$ 0,21
C-10-041 / Phase 3	Étude de non-infériorité multicentrique, randomisée, à double insu, à 2 groupes parallèles et contrôle actif	<u>Brinzolamide/ Brimonidine 1 %/0,2 %</u> : 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil; voie topique; 6 mois	N = 452	63,2 ($\pm 11,87$)	200/252	Diurne : 26,4 $\pm$ 0,13 9 h : 27,0 $\pm$ 0,13 11 h : 25,8 $\pm$ 0,14
		<u>Brinzolamide + brimonidine (1% + 0,2%)</u> : 1 goutte 2 fois/jour dans chaque œil; voie topique; 6 mois	N = 436	63,4 ($\pm 12,28$)	190/246	Diurne : 26,5 $\pm$ 0,13 9 h : 27,0 $\pm$ 0,13 11 h : 25,9 $\pm$ 0,15

^a Les données de sujets et d'âge des études C-10-040 et C-10-041 sont tirées de la population d'évaluation de l'innocuité

^b Les valeurs de base de la PIO des études C-10-040 et C-10-041 sont tirées des populations « en intention de traiter » (ITT) et « per protocole » (PP), respectivement

Deux études cliniques multicentriques, randomisées, à double insu, à groupes parallèles et contrôle actif, d'une durée de 6 mois, avec administration deux fois par jour de SIMBRINZA (suspension ophtalmique de brinzolamide / tartrate de brimonidine) 1 % / 0,2 % p/v portaient sur 1450 patients qui étaient atteints d'un glaucome à angle ouvert ou d'une hypertension oculaire que l'investigateur jugeait insuffisamment maîtrisé sous monothérapie ou qui utilisaient déjà de multiples médicaments abaisseurs de la PIO (tableau 5).

Critère principal et critères auxiliaires d'évaluation de l'efficacité :

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité pour les deux études C-10-040 et C-10-041 consistait à évaluer le changement de la PIO diurne moyenne par rapport à la base à 3 mois; les critères d'innocuité et les critères auxiliaires d'efficacité étaient évalués sur 6 mois.

Les critères auxiliaires d'évaluation de l'efficacité de l'étude C-10-040 comprenaient 3 points temporels (c.-à-d., 9 h, 9 h+2 heures et 9 h +7 heures), et ceux de l'étude C-10-041, 2 points temporels (c.-à-d., 9 h et 9 h +2 heures).

Les critères auxiliaires d'évaluation de l'efficacité choisis comprenaient :

- Changement diurne moyen par rapport à la base aux semaines 2 et 6 et au mois 6
- Changement de la PIO moyenne par rapport à la base aux semaines 2 et 6 et aux mois 3 et 6 pour chaque point temporel d'évaluation.
- Pourcentage de changement de la PIO moyenne par rapport à la base aux semaines 2 et 6 et aux mois 3 et 6 pour chaque point temporel d'évaluation.

Étude C-10-040

D'après l'étude clinique C-10-040, l'association fixe brinzolamide/brimonidine était supérieure à la brinzolamide et à la brimonidine en ce qui concerne la réduction de la PIO diurne moyenne par rapport à la base à toutes les visites. La différence moyenne entre les changements de la PIO diurne par rapport à la base favorise l'association fixe brinzolamide/brimonidine comparée à la brinzolamide ou à la brimonidine, respectivement, à toutes les visites de l'étude. L'amplitude observée de la différence moyenne de changement à toutes les visites est statistiquement significative (tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des changements diurnes moyens de la PIO ^a (mm Hg) par rapport à la base par visite (C-10-040) – Population en intention de traiter (ITT)

Visite	Brinz/Brim [2 fois/j]		Brinz [2 fois/j]		Brim [2 fois/j]		Différence moyenne ^b (IC à 95 %) [mm Hg]	Valeur p
	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]		
2 sem.	191	-7,6 (0,22)	191	-6,1 (0,22)	--	--	-1,5 (-2,1; -1,0)	p < 0,0001
			--	--	174	-6,0 (0,23)	-1,6 (-2,1; -1,0)	p < 0,0001
6 sem.	188	-7,8 (0,22)	189	-6,2 (0,22)	--	--	-1,6 (-2,1; -1,0)	p < 0,0001
			--	--	172	-6,2 (0,23)	-1,6 (-2,2; -1,1)	p < 0,0001
3 mois	176	-7,9 (0,22)	182	-6,5 (0,23)	--	--	-1,4 (-1,9; -0,8)	p < 0,0001
			--	--	161	-6,4 (0,24)	-1,5 (-2,0; -0,9)	p < 0,0001
6 mois	160	-7,8 (0,23)	178	-6,7 (0,23)	--	--	-1,1 (-1,7; -0,6)	p = 0,0001
			--	--	145	-6,4 (0,24)	-1,4 (-1,9; -0,8)	p < 0,0001

Brinz/Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brinz [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de tartrate de brimonidine 2 mg/mL, solution [2 fois/jour]

É-T = Écart-type; IC = Intervalle de confiance

^a Changement diurne de la PIO, moyenne calculée sur les points temporels de 9 h, 9 h +2 heures et 9 h +7 heures.

^b Estimations basées sur les moyennes quadratiques minimales tirées d'un modèle statistique qui représente les mesures de PIO corrélées chez un même patient lorsque la strate de PIO de base du site et mesurée à 9 h sont dans le modèle.

^c Critère d'évaluation d'efficacité primaire.

La différence dans le changement de la PIO moyenne de base (tableau 7) en chaque point temporel favorise l'association brinzolamide/brimonidine comparée à la brinzolamide et à la brimonidine. L'ampleur de la différence de changement observée à tous les points temporels était statistiquement significative, en favorisant l'association brinzolamide/brimonidine comparée à la brimonidine de 1 mm Hg au moins à tous (12/12) les points temporels et comparée à la brinzolamide à la majorité (8/12) des points temporels. Les réductions de la PIO moyenne par rapport à la base avec l'association fixe brinzolamide/brimonidine allaient de 6,0 à 8,8 mm Hg.

Tableau 7 : Comparaison des changements de la PIO moyenne (mm Hg) par rapport à la base par visite et par point temporel (C-10-040) - Population en intention de traiter (ITT)

Visite	Brinz/Brim [2 fois/j]		Brinz [2 fois/j]		Brim [2 fois/j]		Différence moyenne ^b (IC à 95%) [mm Hg]	Valeur p
	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]		
2 sem. 9 h	191	-6,0 (0,25)	191	-5,0 (0,25)	--	--	-0,9 (-1,6; -0,3)	p = 0,0036
			--	--	174	-4,3 (0,26)	-1,7 (-2,3; -1,0)	p < 0,0001
+2 heures	189	-8,4 (0,25)	191	-5,9 (0,25)	--	--	-2,5 (-3,1; -1,8)	p < 0,0001
			--	--	174	-7,0 (0,26)	-1,4 (-2,1; -0,8)	p < 0,0001
+7 heures	188	-7,3 (0,25)	191	-5,9 (0,25)	--	--	-1,4 (-2,0; -0,8)	p < 0,0001
			--	--	173	-5,5 (0,26)	-1,8 (-2,5; -1,2)	p < 0,0001
6 sem. 9 h	188	-6,2 (0,25)	189	-5,0 (0,25)	--	--	-1,2 (-1,8; -0,5)	p = 0,0003
			--	--	172	-4,7 (0,26)	-1,5 (-2,2; -0,9)	p < 0,0001
+2 heures	185	-8,6 (0,25)	188	-6,3 (0,25)	--	--	-2,3 (-3,0; -1,7)	p < 0,0001
			--	--	170	-7,0 (0,26)	-1,6 (-2,3; -1,0)	p < 0,0001
+7 heures	184	-7,6 (0,25)	188	-6,3 (0,25)	--	--	-1,4 (-2,0; -0,7)	p < 0,0001
			--	--	170	-5,8 (0,26)	-1,9 (-2,5; -1,2)	p < 0,0001
3 mois 9 h	176	-6,2 (0,26)	182	-5,4 (0,26)	--	--	-0,8 (-1,4; -0,1)	p = 0,0188
			--	--	161	-4,8 (0,27)	-1,5 (-2,1; -0,8)	p < 0,0001
+2 heures	173	-8,8 (0,25)	182	-6,4 (0,25)	--	--	-2,3 (-3,0; -1,7)	p < 0,0001
			--	--	159	-7,4 (0,27)	-1,4 (-2,0; -0,7)	p < 0,0001
+7 heures	172	-7,7 (0,25)	180	-6,4 (0,25)	--	--	-1,3 (-1,9; -0,7)	p < 0,0001
			--	--	159	-5,8 (0,27)	-1,9 (-2,6; -1,3)	p < 0,0001
6 mois 9 h	160	-6,1 (0,26)	178	-5,4 (0,26)	--	--	-0,7 (-1,4; -0,0)	p = 0,0363
			--	--	145	-4,9 (0,28)	-1,3 (-1,9; -0,6)	p = 0,0003
+2 heures	160	-8,6 (0,26)	178	-6,6 (0,25)	--	--	-2,0 (-2,6; -1,3)	p < 0,0001
			--	--	145	-7,0 (0,27)	-1,6 (-2,3; -0,9)	p < 0,0001
+7 heures	160	-7,5 (0,26)	178	-6,7 (0,25)	--	--	-0,8 (-1,5; -0,2)	p = 0,0137
			--	--	144	-6,0 (0,27)	-1,5 (-2,1; -0,8)	p < 0,0001

Brinz/Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brinz [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de tartrate de brimonidine 2 mg/mL, solution [2 fois/jour]

É-T = Écart-type; IC = Intervalle de confiance

^a Estimations basées sur les moyennes quadratiques minimales tirées d'un modèle statistique qui représente les mesures de PIO corrélées chez un même patient lorsque la strate de PIO de base du site et mesurée à 9 h sont dans le modèle.

La différence dans le pourcentage de changement de la PIO moyenne par rapport à la base à chaque point temporel favorise l'association fixe brinzolamide/brimonidine comparée à la brinzolamide et à la brimonidine (tableau 8). Le pourcentage de réduction de la PIO moyenne par rapport à la base avec l'association fixe de brinzolamide/brimonidine était compris entre 23 et 34 %.

Tableau 8 : Comparaison des pourcentages de changement de la PIO moyenne (mm Hg) par rapport à la base par visite et par point temporel (C-10-040) - Population en intention de traiter (ITT)

Visite	Brinz/Brim [2 fois/j]		Brinz [2 fois/j]		Brim [2 fois/j]		Différence moyenne ^b (IC à 95%) [mm Hg]	Valeur p
	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]		
2 sem.								
9 h	191	-22,9 (0,95)	191	-19,4 (0,96)	--	--	-3,5 (-5,9; -1,1)	p = 0,0043
			--	--	174	-16,6 (1,00)	-6,3 (-8,8; -3,9)	p < 0,0001
+2 heures	189	-32,4 (0,94)	191	-22,9 (0,94)			-9,5 (-11,9; -7,1)	p < 0,0001
			--	--	174	-26,6 (0,99)	-5,8 (-8,3; -3,4)	p < 0,0001
+7 heures	188	-28,2 (0,94)	191	-22,4 (0,94)	--	--	-5,7 (-8,1; -3,3)	p < 0,0001
			--	--	173	-20,9 (0,99)	-7,2 (-9,7; -4,7)	p < 0,0001
6 sem.								
9 h	188	-23,8 (0,96)	189	-19,3 (0,96)	--	--	-4,5 (-6,9; -2,1)	p = 0,0003
			--	--	172	-18,0 (1,00)	-5,8 (-8,3; -3,3)	p < 0,0001
+2 heures	185	-33,1 (0,95)	188	-23,9 (0,95)	--	--	-9,2 (-11,6; -6,8)	p < 0,0001
			--	--	170	-26,7 (1,00)	-6,4 (-8,9; -3,9)	p < 0,0001
+7 heures	184	-29,5 (0,95)	188	-23,7 (0,95)	--	--	-5,8 (-8,3; -3,4)	p < 0,0001
			--	--	170	-22,1 (0,99)	-7,4 (-9,9; -4,9)	p < 0,0001
3 mois								
9 h	176	-23,9 (0,97)	182	-20,9 (0,97)	--	--	-3,0 (-5,5; -0,6)	p = 0,0153
			--	--	161	-18,4 (1,02)	-5,5 (-8,0; -3,0)	p < 0,0001
+2 heures	173	-33,8 (0,97)	182	-24,6 (0,96)	--	--	-9,2 (-11,7; -6,8)	p < 0,0001
			--	--	159	-28,5 (1,02)	-5,3 (-7,9; -2,8)	p < 0,0001
+7 heures	172	-29,6 (0,96)	180	-24,2 (0,96)	--	--	-5,5 (-7,9; -3,0)	p < 0,0001
			--	--	159	-22,1 (1,01)	-7,6 (-10,1; -5,0)	p < 0,0001
6 mois								
9 h	160	-23,6 (1,00)	178	-20,8 (0,98)	--	--	-2,7 (-5,2; -0,2)	p = 0,0318
			--	--	145	-18,8 (1,05)	-4,8 (-7,4; -2,2)	p = 0,0003
+2 heures	160	-33,2 (0,99)	178	-25,4 (0,96)	--	--	-7,8 (-10,3; -5,3)	p < 0,0001
			--	--	145	-26,7 (1,04)	-6,4 (-9,0; -3,8)	p < 0,0001
+7 heures	160	-29,0 (0,98)	178	-25,4 (0,96)	v		-3,5 (-6,0; -1,0)	p = 0,0055
			--	--	144	-23,0 (1,04)	-5,9 (-8,5; -3,3)	p < 0,0001

Brinz/Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brinz [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de tartrate de brimonidine 2 mg/mL, solution [2 fois/jour]

É-T = Écart-type; IC = Intervalle de confiance

^a Estimations basées sur les moyennes quadratiques minimales tirées d'un modèle statistique qui représente les mesures de PIO corrélées chez un même patient lorsque la strate de PIO de base du site et mesurée à 9 h sont dans le modèle.

Étude C-10-041

D'après l'étude clinique C-10-041, l'association fixe brinzolamide/brimonidine était non inférieure à l'association non fixe brinzolamide plus brimonidine administrée de manière concomitante (c.-à-d., brinzolamide + brimonidine) en ce qui concerne la réduction diurne moyenne de la PIO par rapport à la base à toutes les visites. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre les groupes de traitement était bien inférieure à la marge de non-infériorité spécifiée au préalable, 1,5 mm Hg (tableau 9).

Tableau 9 : Comparaison des changements diurnes moyens de la PIO ^a (mm Hg) par rapport à la base par visite – Étude (C-10-041) – population « per protocole »

Visite	Brinz/Brim [2 fois/j]		Brinz + Brim [2 fois/j]		Différence moyenne ^b (IC à 95%) [mm Hg]
	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	
2 sem.	394	-8,4 (0,16)	384	-8,4 (0,16)	-0,0 (-0,4; 0,3)
6 sem.	384	-8,5 (0,16)	377	-8,4 (0,16)	-0,1 (-0,4; 0,2)
3 mois	384	-8,5 (0,16)	373	-8,3 (0,16)	-0,1 (-0,5; 0,2)
6 mois	346	-8,1 (0,16)	330	-8,2 (0,16)	0,1 (-0,3; 0,4)

Brinz/Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brinz+Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL, suspension [2 fois/jour] + gouttes oculaires de tartrate de brimonidine 2 mg/mL, solution [2 fois/jour]

É-T = Écart-type; IC = Intervalle de confiance

^a Changement diurne de la PIO, moyenne calculée sur les points temporels de 9 h, 9 h +2 heures et 9 h +7 heures.

^b Estimations basées sur les moyennes quadratiques minimales tirées d'un modèle statistique qui représente les mesures de PIO corrélées chez un même patient lorsque la strate de PIO de base du site et mesurée à 9 h sont dans le modèle

^c Critère d'évaluation d'efficacité primaire.

Les changements de la PIO moyenne par rapport à la base en chaque point temporel étaient semblables pour l'association fixe brinzolamide/brimonidine et l'association non fixe de la brinzolamide plus la brimonidine administrées de façon concomitante (c.-à-d., Brinz+Brim) (tableau 10). Les réductions de la PIO moyenne par rapport à la base avec l'association fixe brinzolamide/brimonidine étaient comprises entre 6,5 et 9,7 mm Hg.

Tableau 10 : Comparaison des changements de la PIO moyenne (mm Hg) par rapport à la base par visite et par point temporel (C-10-041) - population « per protocole »

Visite	Brinz/Brim [2 fois/j]		Brinz + Brim [2 fois/j]		Différence moyenne ^b (IC à 95 %) [mm Hg]
	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	
2 sem.					
9 h	394	-6,9 (0,17)	384	-7,0 (0,17)	0,1 (-0,3; 0,5)
+2 heures	392	-9,6 (0,16)	383	-9,4 (0,16)	-0,2 (-0,6; 0,2)
6 sem.					
9 h	384	-6,9 (0,17)	377	-6,9 (0,17)	-0,0 (-0,4; 0,3)

+2 heures	383	-9,6 (0,16)	372	-9,5 (0,16)	-0,1 (-0,5; 0,3)
3 mois					
9 h	384	-6,9 (0,17)	373	-6,8 (0,17)	-0,1 (-0,5; 0,3)
+2 heures	380	-9,7 (0,16)	363	-9,6 (0,17)	-0,2 (-0,6; 0,2)
6 mois					
9 h	345	-6,5 (0,18)	330	-6,7 (0,18)	0,2 (-0,2; 0,6)
+2 heures	344	-9,3 (0,17)	328	-9,2 (0,17)	-0,1 (-0,5; 0,3)

Brinz/Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brinz+Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL, suspension [2 fois/jour] + gouttes oculaires de tartrate de brimonidine 2 mg/mL, solution [2 fois/jour]

É-T = Écart-type; IC = Intervalle de confiance

^a Estimations basées sur les moyennes quadratiques minimales tirées d'un modèle statistique qui représente les mesures de PIO corrélées chez un même patient lorsque la strate de PIO de base du site et mesurée à 9 h sont dans le modèle.

Les changements en pourcentage de la PIO moyenne par rapport à la base en chaque point temporel étaient semblables entre l'association fixe brinzolamide/brimonidine et l'association non fixe de brinzolamide plus brimonidine administrées de façon concomitante (c.-à-d., Brinz+Brim) (tableau 11). Les réductions en pourcentage de la PIO moyenne par rapport à la base avec l'association fixe brinzolamide/brimonidine allaient de 25 à 37 %.

Tableau 11 : Comparaison des changements en pourcentage de la PIO moyenne (mm Hg) par rapport à la base, par visite et par point temporel (C-10-041) - population « per protocole »

Visite	Brinz/Brim [2 fois/j]		Brinz + Brim [2 fois/j]		Différence moyenne ^b (IC à 95 %) [mm Hg]
	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	N	Moyenne (É-T) [mm Hg]	
2 sem.					
9 h	394	-26,3 (0,63)	384	-26,7 (0,62)	0,4 (-1,0, 1,8)
+2 heures	392	-36,5 (0,60)	383	-35,6 (0,60)	-0,9 (-2,3, 0,6)
6 sem.					
9 h	384	-26,5 (0,63)	377	-26,2 (0,63)	-0,3 (-1,7, 1,2)
+2 heures	383	-36,6 (0,61)	372	-36,0 (0,61)	-0,5 (-2,0, 0,9)
3 mois					
9 h	384	-26,5 (0,63)	373	-26,0 (0,63)	-0,5 (-1,9, 1,0)
+2 heures	380	-36,8 (0,61)	363	-36,1 (0,61)	-0,7 (-2,2, 0,8)
6 mois					
9 h	345	-24,9 (0,65)	330	-25,7 (0,65)	0,8 (-0,7, 2,3)
+2 heures	344	-35,2 (0,62)	328	-35,0 (0,63)	-0,2 (-1,7, 1,3)

Brinz/Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL, suspension [2 fois/jour]

Brinz+Brim [2 fois/j] = Gouttes oculaires de brinzolamide 10 mg/mL, suspension [2 fois/jour] + gouttes oculaires de tartrate de brimonidine 2 mg/mL, solution [2 fois/jour]

É-T = Écart-type; IC = Intervalle de confiance

^a Estimations basées sur les moyennes quadratiques minimales tirées d'un modèle statistique qui représente les mesures de PIO corrélées chez un même patient lorsque la strate de PIO de base du site et mesurée à 9 h sont dans le modèle.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

Brinzolamide

Les études de la toxicité d'une dose unique de brinzolamide comprenaient une évaluation d'irritation oculaire topique d'une journée chez le lapin et des études de toxicité orale aiguë chez le rat et la souris. Des études de doses oculaires topiques exagérées avec une formulation de brinzolamide à 2,0 % indiquent que les scores d'irritation et de confort oculaires étaient en accord avec ceux observés normalement avec les gouttes de suspension oculaire, sans observation clinique notable.

Des études de toxicité d'une dose orale unique ont été menées chez le rat et la souris pour évaluer la toxicité aiguë de la brinzolamide. On a estimé la DL₅₀ de la brinzolamide orale chez la souris à 1400 mg/kg, avec une DL₅₀ orale estimative chez le rat de 1000 à 2000 mg/kg.

Brimonidine

Les études de toxicité d'une dose unique de brimonidine montrent que la DL₅₀ de la brimonidine par voie intraveineuse ou orale était de 50 mg/kg chez la souris et de 100 mg/kg chez le rat. Les signes cliniques le plus souvent observés lors des études de toxicité d'une dose aiguë /unique étaient : sédation, ataxie, prostration, ptose, réduction/perte du réflexe du clignement des yeux, opacification de la cornée, hypotension, bradycardie, hypothermie, dépression respiratoire, arrêt respiratoire et collapsus circulatoire.

Toxicité de doses répétées :

Association fixe brinzolamide/brimonidine

La toxicité de l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine a été étudiée chez le lapin par administration oculaire topique 3 fois/j. avec une durée maximum de neuf mois.

Ces études démontrent une absence d'irritation oculaire notable lors de l'administration de l'association oculaire topique de brinzolamide/tartrate de brimonidine. Les scores d'irritation, sans particularité, étaient semblables à ceux des témoins. En comparaison du contrôle (véhicule), l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine ont augmenté notablement l'épaisseur cornéenne, plus particulièrement chez le lapin mâle. La même observation a été faite lors des études chez l'animal avec la brinzolamide à 1 %.

L'association brinzolamide/tartrate de brimonidine avait les effets suivants : sédation, érection pénienne et gonflement urogénitale chez les femelles, augmentation considérable de la glycémie (multipliée par 2 ou 3) et baisse notable du cholestérol sanguin. Ces mêmes observations ont été faites après l'administration oculaire topique chez le lapin de tartrate de brimonidine à 0,2 % seul. Au cours d'une étude de longue durée (9 mois), on a observé systématiquement une réduction de la consommation de nourriture et une diminution du poids corporel chez les lapins recevant l'association de brinzolamide/tartrate de brimonidine, par rapport à ceux du groupe témoin (véhicule). Ces effets étaient plus prononcés chez les lapins mâles. En outre, le poids moyen du foie et le rapport moyen du poids du foie au poids corporel chez le lapin mâle étaient notablement plus élevés dans le groupe

brinzolamide/tartrate de brimonidine de l'étude au jour 91, mais pas au jour 274. On a constaté une vacuolisation cytoplasmique hépatocellulaire et une accumulation concurrente de glycogène hépatocellulaire chez les lapins traités par une formulation d'association fixe brimonidine/brinzolamide, dont l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine, mais pas chez les lapins du groupe témoin (véhicule).

La sévérité et la fréquence de ces changements augmentaient avec la durée du traitement et étaient plus prononcés chez les lapins mâles. Aucun changement pathologique (par exemple, une dégénérescence ou une nécrose hépatocellulaire) n'a été identifié dans le foie. On a observé une hyperplasie diffuse, de minime à légère, des cellules des îlots pancréatiques chez les lapins mâles traités par l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine.

Brinzolamide

Cinq études d'administration de doses oculaires topiques répétées ont été menées chez le lapin, de durée comprise entre 1 et 6 mois et une étude de doses oculaires topiques de 1 an a été menée chez des primates (non humains). Ces études démontrent l'absence de toxicité ou d'irritation oculaire notable lors de l'administration topique du médicament. Les scores d'irritation étaient sans particularité et semblables à ceux des témoins. Des suspensions ophtalmiques de brinzolamide de concentration pouvant atteindre 4,0 % étaient administrée chroniquement, jusqu'à 4 fois par jour chez le lapin et jusqu'à trois fois par jour chez le singe, sans observer d'effets toxiques notables.

Lors des études de la toxicité orale de doses répétées chez le rat, on a observé des effets pharmacologiques sur le volume, la densité et les électrolytes de l'urine. On a aussi observé à partir de 8 mg/kg/jour une augmentation du poids relatif des reins, une néphrite chronique, une nécropathie de minime à légère, avec présence d'une matière cristalline dans l'urine. Aux doses plus fortes, on a observé chez les souris une réduction de la consommation de nourriture et une diminution du gain de poids corporel. On a noté une fréquence accrue de néphrite chronique chez les souris.

Brimonidine

Des études de toxicité de doses répétées de tartrate de brimonidine, d'une durée d'un an au maximum, ont été menées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe. Les effets les plus notables observés durant ces études étaient reliés à l'action pharmacologique connue de la brimonidine.

On n'a noté aucun effet indésirable observable de l'administration orale chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe de doses représentant respectivement 165, 80, 25, 55 et 33 fois environ la dose oculaire recommandée chez l'humain.

Lors des études chroniques, à des doses orales représentant approximativement 3000 fois la dose oculaire recommandée chez l'humain, on a noté chez la souris une hyperplasie et une déplétion des cellules caliciformes du rectum et du côlon, une hypertrophie de la tunica muscularis de l'intestin grêle et du gros intestin et une hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac. On constate, chez les rats ayant reçu des doses orales représentant approximativement 1500 fois la dose oculaire chez l'humain, un épaississement de la muscularis mucosae de l'intestin grêle et, chez tous les rats, une fréquence liée à la dose d'invagination iléale, mais sans lésion ni changement morphologique associés. Aux doses orales les plus fortes, on note souvent chez la souris, le rat et le singe des signes de toxicité caractérisés par une diminution du gain de poids corporel et/ou une baisse de la consommation de nourriture. Les effets les plus notables observés lors des études subaiguës étaient : sédation, ataxie, hypoactivité, ptose, baisse du tonus musculaire, hypotension et bradycardie.

Les lapins recevant des doses oculaires topiques d'une solution de brimonidine (de 0,15 % à 0,2 %) 3 fois par jour pendant un maximum de trois mois ont montré les effets suivants : sédation, érection pénienne,

gonflement urogénital chez les femelles, augmentation notable de la glycémie (multipliée par 2 ou 3) et/ou baisse notable du cholestérol sanguin. Après trois mois de traitement, on n'a observé aucun effet notable de gain de poids corporel ni aucun effet anormal relié au médicament lors de l'examen pathologique des organes.

Cancérogénicité :

Brinzolamide

Une étude initiale de prolifération cellulaire chez le rat montre l'absence de potentiel de prolifération avec la brinzolamide. Aucun pouvoir carcinogène lié au médicament n'a été observé au cours des études d'administration orale de 2 ans ni chez la souris ni chez le rat.

Brimonidine

Des études de carcinogénicité de la brimonidine ont été menées chez la souris et chez le rat. Ces animaux ont reçu par voie orale 2,5 mg/kg/jour ou 1 mg/kg/jour, respectivement, pendant 21 à 24 mois. Aucun signe de pouvoir carcinogène lié au médicament n'a été observé.

Génotoxicité :

Brinzolamide

Quatre études de mutation, deux *in vitro* et deux *in vivo*, ont été menées avec la brinzolamide pour évaluer le potentiel de génotoxicité de la substance médicamenteuse. Les résultats de l'étude de mutation sur les bactéries *in vitro* et des deux études *in vivo* démontrent clairement l'absence de pouvoir mutagène. L'étude de mutation génique sur cellules de mammifère *in vitro* indique un pouvoir mutagène. Toutefois, les études de cancérogénicité n'ont décelé aucun pouvoir cancérogène pour la brinzolamide (voir Cancérogénicité).

Brimonidine

Le tartrate de brimonidine ne s'est montré ni mutagène ni cytogène lors d'une série d'études *in vitro* et *in vivo*, en particulier une étude du pouvoir mutagène utilisant le test d'Ames sur des souches de *Salmonella*, un essai d'aberration chromosomique dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO), une étude de cytogénicité, un test avec hôte intermédiaire et un test de létalité dominante chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Brinzolamide

La brinzolamide administrée par voie orale n'a montré aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles. La brinzolamide administrée par voie orale a augmenté la fréquence de sternèbres ou d'hyoïde non ossifiés et a réduit l'ossification du crâne chez le rat à 18 mg/kg/jour (783 fois la dose ophtalmique recommandée chez l'humain). La réduction de l'ossification ne dépend pas de la dose. Chez le lapin, on n'a observé aucune malformation et l'ossification ne semble pas altérée touchée. Lors d'une étude des effets péri- et post-nataux, on a constaté une réduction notable du poids corporel des petits de première génération (F1) au niveau 15 mg/kg/jour en comparaison des témoins, pendant toute la période d'allaitement. Ces effets sont comparables à ceux d'autres médicaments de la même classe.

Brimonidine

Les études de toxicologie de la reproduction menées sur le tartrate de brimonidine chez le rat et le lapin montrent que le tartrate de brimonidine n'a pas d'effets indésirables sur la fertilité ni sur la performance

reproductrice en général et n'a mis en évidence aucun pouvoir embryolétal ou tératogène aux doses administrées.

On n'a noté aucun effet reproductif ou tératologique relié au traitement dans le groupe des petits de rat F1, bien qu'on ait observé une réduction du poids corporel par rapport à la base de 1,65 mg/kg/ jour après 14 jours. On a observé une diminution des gains de poids corporel liée à la dose chez les mères aux niveaux de dose de 0,66 et de 1,65 mg/kg/jour après 15 jours.

Il n'y avait aucun signe d'embryotoxicité, de toxicité fœtale ni de tératogénicité relié au traitement par la brimonidine chez le lapin jusqu'à la dose de base de 3,3 mg/kg/jour, à partir de laquelle on a noté des avortements spontanés. On a aussi observé une baisse du gain pondéral durant la période d'administration.

Toxicologie particulière :

On considère comme nul ou négligeable le potentiel de déclenchement d'une sensibilisation au contact à la brinzolamide, d'après les résultats d'un test de maximisation sur cobaye.

Pharmacologie animale

La pharmacologie, la pharmacologie de l'innocuité, les attributs pharmacocinétiques et toxicologiques de la brinzolamide et du tartrate de brimonidine dans les modèles non cliniques ont été largement caractérisés. L'évaluation non clinique de la brinzolamide / tartrate de brimonidine repose sur les profils non cliniques établis pour les substances actives individuelles qui composent le médicament et sur l'évaluation d'aspects importants du produit d'association.

La brinzolamide a une forte affinité pour l'anhydrase carbonique II et une activité inhibitrice puissante contre cette enzyme, avec un K_i de 0,13 nM et une CI_{50} de 3,2 nM. L'anhydrase carbonique se trouve dans de nombreux tissus du corps, dont l'œil. Elle catalyse la réaction réversible faisant intervenir l'hydratation du bioxyde de carbone et la déshydratation de l'acide carbonique. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, vraisemblablement en ralentissant la formation des ions bicarbonate avec réduction subséquente du transport du sodium et des liquides. Il en résulte une réduction de la pression intra-oculaire (PIO). Seule, la brinzolamide a un effet hypotenseur oculaire maximal survenant de 2 à 3 heures après l'administration.

La brinzolamide a abaissé la PIO de 20 à 30 %, de manière proportionnelle à la dose, après instillation oculaire topique chez des macaques de Buffon et des lapins Dutch-Belted présentant une hypertension oculaire induite au laser.

La brimonidine est un puissant agoniste sélectif des récepteurs alpha-2 adrénergiques. Des adrénorécepteurs alpha-2 ont été localisés dans des sites préjonctionnels de l'œil, où ils inhibent la libération de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses. De fortes concentrations d'adrénorécepteurs alpha-2 ont été localisées dans l'iris et dans les épithéliums ciliaires et des concentrations moins fortes dans les muscles ciliaires et dans la rétine.

L'administration topique dans les yeux de chats, lapins albinos de Nouvelle-Zélande et sapajous de Guyane (*Cebus paella*) normaux, non anesthésiés, de 0,5 µg à 5000 µg de tartrate de brimonidine produit une diminution liée à la dose de la PIO et du diamètre pupillaire. Une dose de 200 µ de tartrate de brimonidine favorise une réduction maximale bilatérale de la PIO après 1 ou 2 heures. Chez des macaques de Buffon (*Macaca fascicularis*) normaux anesthésiés avec la kétamine, la réduction de la PIO

due à un traitement oculaire topique unilatéral est suivie d'un retour graduel à la valeur de base. On a aussi noté l'effet d'abaissement de la PIO chez des macaques de Buffon ayant subi une sympathectomie cervicale supérieure unilatérale. Le traitement de macaques de Buffon glaucomateux (hypertension oculaire après trabéculoplastie au laser) pendant 5 jours par le tartrate de brimonidine 5 mg/mL deux fois par jour, a diminué la PIO de 50 % environ. Le traitement oculaire topique des macaques de Buffon normaux par le tartrate de brimonidine favorise une réduction liée à la dose (jusqu'à 67 % sous la valeur de base avec le tartrate de brimonidine à 5 mg/mL) sans modifier le débit total sortant d'humeur aqueuse mesuré par fluorophotométrie. On en conclut que le mécanisme d'abaissement de la PIO du médicament chez les singes est la réduction de la production d'humeur aqueuse.

Selon les études fluorophotométriques chez l'animal et chez l'humain, il semble que le tartrate de brimonidine (agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques) est doté d'un mécanisme à double effet en réduisant la production de l'humeur aqueuse et en augmentant le débit uvéo-scléral. Le tartrate de brimonidine a un effet hypotenseur oculaire maximum qui se produit deux heures après l'instillation. Il en résulte une réduction de la pression intra-oculaire (PIO).

Aucune étude de pharmacologie primaire non clinique utilisant l'association brinzolamide/ brimonidine n'a été menée sur des modèles animaux.

Pharmacodynamie animale

Aucune étude non clinique de pharmacodynamie oculaire ou générale n'a été menée sur l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine étant donné que la pharmacologie est déjà bien établie dans la littérature médicale et scientifique pour chaque composant actif.

Autre pharmacologie de l'innocuité

On a procédé à un titrage in vitro des canaux hERG avec l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine. Le traitement par les associations brinzolamide/brimonidine 0,3/0,1, 1/0,3 et 3/1 µg/ml n'a produit aucune inhibition du courant de queue hERG dans des cellules HEK293 transfectées de manière stable avec de l'ADNc d'hERG. Aucune autre étude pharmacologiques d'innocuité n'a été menée en utilisant l'association brinzolamide/brimonidine.

Pharmacocinétique animale

Études in vivo

Deux études de captage par les tissus oculaires chez le lapin mâle de l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine ont été menées pour évaluer le potentiel d'interactions pharmacocinétiques lors de l'administration oculaire par voie topique.

Brinzolamide

Après une dose oculaire topique unique de brinzolamide/tartrate de brimonidine chez le lapin mâle, la brinzolamide est rapidement absorbée dans toutes les structures oculaires internes, avec un T_{max} de 2 heures environ dans l'humeur aqueuse (HA) et distribution favorisant plus l'iris-corps ciliaire et la choroïde que les autres structures oculaires. Lors d'une étude chez le lapin de la brinzolamide

radiomarquée, la demi-vie ($T_{1/2}$) de la radioactivité dans l'iris-corps ciliaire et dans la choroïde était approximativement de 38 jours et de 50 jours, respectivement, alors que la $T_{1/2}$ était de 3,8 heures environ dans l'HA. Lors de l'administration oculaire topique 2 fois par jour chez le lapin, la brinzolamide s'accumule notablement dans l'iris-corps ciliaire, dans la choroïde et, surtout, dans la rétine, ce qui se traduit par une ASC_{0-12h} et une C_{max} de la brinzolamide plus élevées dans ces structures oculaires, comparables à celles du site de l'administration (c.-à-d., conjonctive bulbaire (CB) et cornée) (tableau 12). La brinzolamide s'accumule aussi notablement dans le sang.

Les observations sont semblables avec la brinzolamide à 1 %. Toutefois, le niveau d'exposition (ASC_{0-12h} et C_{max}) à la brinzolamide était quelque peu inférieur dans l'ICC, mais modérément plus élevé dans la choroïde après 14 jours d'administration oculaire topique à la brinzolamide/tartrate brimonidine 2 fois par jour comparé à la brinzolamide à 1 % (tableau 12).

Tableau 12 : ASC_{0-12h} et C_{max} moyennes pour la brinzolamide chez le lapin mâle après l'instillation bilatérale d'une dose unique au jour 1 et l'instillation oculaire topique bilatérale de la dernière dose le jour 14 de l'administration oculaire topique 2 fois par jour de l'association brinzolamide 1 %/brimonidine 0,2 % ou de la brinzolamide 1 %.

Étude P-11-511 (PKDM 1688)		Brinzolamide/1 % Brimonidine 0,2 %		Brinzolamide 1 %	
		ASC_{0-12h} (ng*h/g ou ml)	C_{max} (ng/g ou mL)	ASC_{0-12h} (ng*h/g ou ml)	C_{max} (ng/g ou mL)
Jour 1	Conjonctive bulbaire	15800	11000	16500	3410
	Cornée	16200	4950	18700	4890
	Humeur aqueuse	1350	277	1740	389
	Iris-corps ciliaire	19400	2540	20900	2390
	Choroïde	36700	5030	25400	3000
	Cristallin	BLQ	BLQ	374	45.5
	Rétine	3770	442	3210	333
	Sang	16400	1760	16500	1640
Jour 14	Conjonctive bulbaire	26600	8980	28500	3850
	Cornée	24000	5500	24300	5950
	Humeur aqueuse	1800	354	2300	681
	Iris-corps ciliaire	29600	3300	40400	5580
	Choroïde	89900	9260	55500	7630
	Cristallin	4880	460	5490	493

Étude P-11-511 (PKDM 1688)		Brinzolamide/1 % Brimonidine 0,2 %		Brinzolamide 1 %	
		ASC _{0-12h} (ng*h/g ou ml)	C _{max} (ng/g ou mL)	ASC _{0-12h} (ng*h/g ou ml)	C _{max} (ng/g ou mL)
	Rétine	90600	8220	87500	7760
	Sang	62500	6020	64100	6140

Étant donné la forte affinité pour la CA-II, la brinzolamide se distribue largement dans les GR et présente une demi-vie longue dans le sang entier (111 jours environ). La N-deséthyl-brinzolamide se fixe aussi à la CA et s'accumule dans les GR. Ce métabolite se fixe surtout à la CA-I en présence de brinzolamide. La brinzolamide est éliminée surtout dans l'urine sous forme inchangée. La N-deséthyl-brinzolamide est également mesurée dans l'urine avec des concentrations plus basses des métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl.

Brimonidine

Après l'administration oculaire topique de l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine à des lapins mâles, la brimonidine est absorbée rapidement dans toutes les structures internes de l'œil, avec un $T_{max} \leq 0,5$ heure dans l'HA et dans la rétine. Dans l'œil, la brimonidine se répartit principalement dans l'iris/corps ciliaire et dans la choroïde après une dose unique. La demi-vie $T_{1/2}$ apparente est de 1 à 3 heures dans la conjonctive bulbaire (CB), la cornée et l'HA, alors qu'elle dépasse 10 heures dans l'iris/corps ciliaire, la choroïde et la rétine. Lors de l'administration oculaire topique 2 fois/jour, la brimonidine s'accumule notablement dans la choroïde, dans la rétine et, surtout dans l'iris/corps ciliaire, produisant une ASC_{0-12h} et une C_{max} plus élevées dans ces structures oculaires qu'au point d'administration (CB et cornée). Il ne se produit aucune accumulation notable de brimonidine dans le plasma (tableau 13). Les observations étaient semblables dans le cas d'une monothérapie par la brimonidine 0,2 %. Toutefois, en comparaison de la brimonidine 0,2 %, l'association brinzolamide/tartrate de brimonidine semble produire une concentration de brimonidine un peu plus forte dans la CB, la cornée, l'HA, la choroïde et le cristallin (tableau 13).

Tableau 13 : ASC_{0-12h} et C_{max} moyennes pour la brimonidine chez le lapin mâle après administration bilatérale d'une dose unique au jour 1 et de la dernière dose bilatérale au jour 14 de l'administration oculaire topique 2 fois/jour de l'association brinzolamide 1 %/brimonidine 0,2 % ou de brimonidine 0,2 %.

Étude P-11-511 (PKDM 1688)		Brinzolamide/1 % Brimonidine 0,2 %		Brinzolamide 1 %	
		ASC _{0-12h} (ng*h/g ou ml)	C _{max} (ng/g ou mL)	ASC _{0-12h} (ng*h/g ou ml)	C _{max} (ng/g ou mL)
Jour 1	Conjonctive bulbaire	7470	2900	2570	802
	Cornée	3680	2840	2220	1480
	Humeur aqueuse	572	396	339	237
	Iris-corps ciliaire	98800	9890	56500	5940
	Choroïde	30000	2930	10000	1010
	Cristallin	77,6	10	48,8	6,11
	Rétine	742	91,7	851	104
	Plasma	2,03	1,71	2,47	1,43
Jour 14	Conjonctive bulbaire	11400	3900	4720	1010
	Cornée	6470	3480	3420	1630
	Humeur aqueuse	1170	575	557	264
	Iris-corps ciliaire	1260000	136000	1110000	105000
	Choroïde	752000	75200	280000	28200
	Cristallin	685	74,8	350	45,3
	Rétine	13300	2130	14900	1980
	Plasma	3,82	2,77	3,35	2,67

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SIMBRINZA^{MD}**

Suspension ophtalmique de brinzolamide/tartrate de brimonidine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SIMBRINZA^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SIMBRINZA**.

Pour quoi utilise-t-on SIMBRINZA?

SIMBRINZA est utilisé pour traiter la pression intra-oculaire élevée chez les patients adultes de plus de 18 ans présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire (conditions où il y a une pression accrue dans les yeux).

Comment SIMBRINZA agit-il?

SIMBRINZA contient de la brinzolamide et du tartrate de brimonidine. Ceux-ci diminuent la production de liquide dans l'œil et augmentent la quantité de liquide sortant de l'œil. Cela réduit la pression oculaire élevée.

Quels sont les ingrédients de SIMBRINZA?

Ingrédients médicinaux : brinzolamide et tartrate de brimonidine.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium (comme conservateur 0,003 %), acide borique, carbomère 974P, acide hydrochlorique (pour ajuster le PH), mannitol, propylène glycol, eau purifiée, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le PH) et tyloxapol.

SIMBRINZA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Suspension liquide.

Ne pas utiliser SIMBRINZA si :

- Si vous êtes allergique à la brinzolamide ou au tartrate de brimonidine, aux sulfamides ou à l'un des autres ingrédients de SIMBRINZA ou à toute partie du contenant (Voir **Quels sont les ingrédients de SIMBRINZA?**).
- Si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) ou certains antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression). Vous devez mentionner à votre professionnel de la santé si vous prenez un médicament antidépresseur.
- Si vous souffrez de problèmes rénaux graves.
- Si votre sang est trop acide (acidose hyperchlorémique)
- Chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans et chez les enfants de 2 à 17 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SIMBRINZA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous présentez ou avez déjà présenté :

- une sécheresse oculaire ou des troubles cornéens
- des problèmes rénaux
- un traitement antiglaucome antérieur (une condition où il y a une pression accrue dans l'œil)
- un historique d'utilisation de lentilles cornéennes
- une cardiopathie coronaire (une condition où il y a un rétrécissement ou un blocage des vaisseaux sanguins qui transportent le sang et l'oxygène vers le cœur)
- une insuffisance cardiaque, une hypertension ou une hypotension
- des problèmes hépatiques
- de la dépression

Autres mises en garde :

Quand vous utilisez SIMBRINZA en suspension, informez immédiatement votre professionnel de la santé dans les cas suivants :

- si vous développez une infection oculaire, un gonflement, des paupières rouges ou irritées.
- si vous souffrez d'une lésion oculaire ou vous allez subir une opération chirurgicale oculaire.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si pensez être enceinte ou si vous cherchez à concevoir, consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SIMBRINZA.

Il est conseillé aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception durant un traitement par SIMBRINZA.

L'utilisation de SIMBRINZA n'est pas recommandée durant la grossesse. N'utilisez pas SIMBRINZA à moins que ce produit soit clairement indiqué par votre professionnel de la santé.

Femmes qui allaitent

Si vous allaitez votre enfant, SIMBRINZA peut passer dans le lait maternel. L'utilisation de SIMBRINZA est déconseillée durant l'allaitement.

Lentilles cornéennes : SIMBRINZA contient un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut être absorbé dans les lentilles cornéennes souples. Cela peut les décolorer et qui peut irriter les yeux. Vous ne devez donc pas porter de lentilles cornéennes quand vous instillez SIMBRINZA. Attendez quinze minutes après l'instillation de SIMBRINZA avant de remettre vos lentilles cornéennes.

Conduite d'un véhicule et manipulation d'outils ou de machines : L'utilisation de SIMBRINZA peut causer de la fatigue, de la somnolence et une vision trouble. Ne prenez PAS le volant ni ne participez à des activités dangereuses tant que ces symptômes n'ont pas disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

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

Vous devez signaler à votre médecin tous les médicaments, y compris les gouttes oculaires, que vous utilisez ou prévoyez d'utiliser, sans oublier les médicaments en vente libre.

Les produits suivants pourraient interagir avec SIMBRINZA :

- Les autres gouttes oculaires utilisées dans le traitement du glaucome
- Les produits contre l'hypertension
- Les médicaments pour le cœur dont la digoxine
- Les autres médicaments antiglaucome utilisés aussi pour traiter le mal de l'altitude (comme l'acétazolamide, la méthazolamide et la dorzolamide)
- Les médicaments pour traiter les infections virales (antiviraux)
- Les médicaments pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques)
- L'acide acétylsalicylique, utilisé pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que les inhibiteurs d'oxydes de monoamine (MAO) ou les antidépresseurs (par exemple, l'amitriptyline, la nortriptyline, la clomipramine et la miansérine)
- Les médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie comme la chlorpromazine
- Les médicaments utilisés pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) comme le méthylphénidate
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle comme la reserpine
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole et le clorimazole).
- Les médicaments utilisés pour traiter le VIH/SIDA comme le ritonavir
- Les médicaments utilisés pour traiter les rythmes cardiaques lents comme l'isoprénaline
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle comme la prazosine
- Les opiacés ou opioïdes utilisés pour traiter la douleur
- Les sédatifs, utilisés pour traiter les troubles du sommeil
- Les anesthésiques, utilisés pour bloquer la douleur

Comment prendre SIMBRINZA :

Utilisez toujours SIMBRINZA en vous conformant strictement aux instructions de votre professionnel de la santé. Si vous ne savez pas, vérifiez avec celui-ci.

N'utilisez SIMBRINZA que dans les yeux. N'ingérez pas et ne vous injectez pas SIMBRINZA.

Dose usuelle pour les adultes :

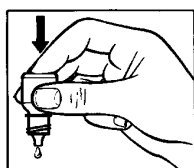
Une goutte dans l'œil ou dans les yeux, deux fois par jour, le matin et le soir. Instillez le produit chaque jour aux mêmes heures.

N'utilisez SIMBRINZA dans les deux yeux que si votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Continuez de prendre le médicament aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit.

Mode d'emploi :



1



2



3

- Prenez la bouteille de SIMBRINZA et un miroir.
- Lavez-vous les mains avant l'utilisation
- Agitez vigoureusement la bouteille avant l'utilisation.
- Dévissez le bouchon de la bouteille. Enlevez l'anneau de sécurité s'il se détache.
- Saisissez la bouteille, pointée vers le bas, entre le pouce et d'autres doigts
- Inclinez la tête en arrière. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (**Image 1**).
- Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Utilisez le miroir au besoin.
- Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche PAS l'œil, la paupière, les zones avoisinantes ni aucune autre surface.
 - Si l'extrémité du compte-goutte touche l'œil ou les zones avoisinantes, cela pourrait contaminer les gouttes.
 - L'utilisation de gouttes contaminées pourrait causer de graves lésions oculaires avec un risque de perte de vision par la suite.
- Appuyez doucement sur le fond de la bouteille pour faire tomber une seule goutte de SIMBRINZA à la fois.
- Ne serrez PAS la bouteille, qui est conçue pour qu'une légère pression sur le fond suffise à libérer une goutte (**Image 2**).
- Après avoir instillé SIMBRINZA, placez un doigt dans le coin de l'œil, côté nez (**Image 3**) pendant 1 minute au maximum. Cela aide à empêcher que SIMBRINZA soit canalisée vers le reste de l'organisme.
- Recommencez l'opération pour l'autre œil si vous devez traiter les deux yeux.
- Revissez le bouchon à fond tout de suite après l'utilisation.
- Terminez la bouteille avant d'en ouvrir une autre.
- N'utilisez PAS le produit **plus de 125 jours** après l'ouverture de la bouteille.
- N'utilisez PAS le produit si la suspension change de couleur. Ne l'utilisez PAS après la date de péremption indiquée sur la bouteille.

Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez encore.

Si vous utilisez d'autres gouttes oculaires, attendez 5 minutes au moins entre l'instillation de SIMBRINZA et l'instillation des autres gouttes.

SIMBRINZA contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut décolorer les lentilles cornéennes souples. Si vous portez des lentilles cornéennes, ôtez-les avant d'utiliser SIMBRINZA. Attendez 15 minutes après l'instillation des gouttes avant de remettre vos lentilles cornéennes.

Surdosage :

Si vous vous mettez dans l'œil plus de SIMBRINZA que prévu, rincez-vous l'œil avec de l'eau tiède. Attendez l'heure de l'instillation suivante pour mettre la dose normale.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SIMBRINZA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'utiliser SIMBRINZA, instillez la dose suivante comme prévu. Ne doublez pas la dose pour « rattraper » l'oubli. Ne mettez pas plus d'une goutte deux fois par jour dans l'œil ou dans les deux yeux.

Si vous avez d'autres questions sur l'emploi de ce médicament, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SIMBRINZA?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lors de la prise de SIMBRINZA. Si vous éprouvez tout effet secondaire non mentionné ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

En cas de réactions allergiques graves pendant que vous utilisez SIMBRINZA, contactez immédiatement votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus fréquents dans les yeux incluent :

- conjonctivite allergique (allergie oculaire)
- inflammation de la surface oculaire
- douleur oculaire, gêne oculaire
- vision floue
- rougeur des yeux.
- lésion de la surface oculaire avec perte de cellules
- inflammation de la paupière
- dépôts sur la surface des yeux
- sensibilité à la lumière
- gonflement des yeux
- sécheresse oculaire
- écoulement
- production accrue de larmes
- rougeur à la paupière
- sensation anormale au niveau de l'œil
- fatigue oculaire
- Œdème cornéen (une condition où il y a une accumulation de liquide dans la cornée)
- Coloration cornéenne
- Miosis (une condition où il y a un rétrécissement excessif de la pupille)
- somnolence
- mauvais goût dans la bouche

- sécheresse de la bouche.
- troubles du sommeil (insomnie)
- céphalées
- étourdissements
- sécheresse du nez ou de la gorge
- écoulement nasal
- nez bouché
- indigestion, maux de ventre
- sensation anormale au niveau de la bouche
- vertige (une condition où il s'agit d'une sensation de déséquilibre)
- ectropion (une condition où la paupière inférieure se tourne vers l'extérieur)
- hypermétropie (une condition où il est difficile de voir de près)
- hypoesthésie orale (une condition où vous avez une perte de sensation dans la bouche)
- intolérance aux médicaments
- résidus de médicaments
- excoriation (une condition où vous ne pouvez pas arrêter de gratter votre peau)
- trouble de l'équilibre
- hypersomnie (une condition qui vous rend très somnolent pendant la journée)
- hypotonie (une condition où vous avez un faible tonus musculaire)
- sédation
- augmentation de la libido
- rhinalgie (une condition où vous avez mal au nez)
- hypertension (une condition où vous avez une pression artérielle élevée)
- ageusia (une condition où vous avez une perte de goût)
- arythmie (une condition où vous avez un rythme cardiaque irrégulier)
- arthralgie (une condition où les articulations sont raides)
- asthme (une condition dans laquelle vos voies respiratoires se rétrécissent et enflent, ce qui rend la respiration difficile)
- douleur thoracique
- madarose (une maladie lors de laquelle vous perdez vos sourcils ou vos cils)
- œdème périphérique (une condition dans laquelle vous avez un gonflement du bas des jambes ou des mains)
- pollakiurie (une condition où vous urinez fréquemment)
- rhinite (une condition où les passages de votre nez sont enflammés)
- tachycardie (une condition où vous avez une fréquence cardiaque accrue)
- tremblements (une condition où votre corps tremble sans votre contrôle)
- iritis (une affection oculaire dans laquelle votre iris est enflé ou irrité)
- iridocyclite (une affection oculaire caractérisée par une inflammation de l'iris et des muscles de l'œil)
- syncope (une condition dans laquelle vous vous évanouissez ou vous perdez connaissance)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Bradycardie (baisse de la fréquence cardiaque) : évanouissement, étourdissement, faiblesse, changements de la respiration		✓	
Hypotension (diminution de la pression artérielle) : évanouissement, étourdissement, faiblesse, changements de la respiration		✓	
Symptômes oculaires inhabituels : douleur oculaire grave ou sensibilité à la lumière ou diminution ou perte soudaine de la vision		✓	
Hypersensibilité (réaction allergique) : difficulté à respirer, gorge serrée ou éruption cutanée intense			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de la face intérieure des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou gonflement des ganglions.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation affectant des larges surfaces de la peau.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Internet des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez la suspension entre 2 °C et 25 °C. Ce médicament n'exige pas de conditions d'entreposage spéciales.

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

N'utilisez PAS SIMBRINZA après la date de péremption, indiquée sur le flacon et sur l'emballage à la suite de « EXP. ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Pour empêcher les infections, jetez la bouteille 125 jours après l'ouverture et utilisez une bouteille neuve. Inscrivez la date d'ouverture sur la boîte de carton de la bouteille, dans l'espace réservé pour cela.

Ne jetez pas de médicament dans les eaux usées ou avec les déchets ménagers. Demandez au professionnel de la santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez pas. Cela vous aidera à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur SIMBRINZA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>), le site Web du fabricant <<http://www.novartis.ca>>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision 23 DÉCEMBRE 2022

SIMBRINZA est une marque déposée.

Version Novartis 8 MAI 2023