PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapi za oko, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 2 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml suspenzije sadrži 0,03 mg benzalkonijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, suspenzija (kapi za oko).

Bijela do bjelkasta jednolična suspenzija, pH 6,5 (približno).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) kod odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom kod kojih monoterapija ne postiže dovoljno sniženje IOT-a (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena kod odraslih, uključujući starije osobe
Preporučena doza je jedna kap SIMBRINZE u oboljelo oko (oči) dva puta dnevno.

Propuštena doza
Ako se propusti jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano.

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega
SIMBRINZA nije ispitana u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom, stoga se u toj populaciji preporučuje oprez (vidjeti dio 4.4).

SIMBRINZA nije ispitana u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min) niti u bolesnika s hiperkloremijskom acidozom. Budući da se sastavni dio SIMBRINZE brinzolamid i njegovi metaboliti uglavnom izlučuju putem bubrega, SIMBRINZA je kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost SIMBRINZE u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

SIMBRINZA je iz sigurnosnih razloga kontraindicirana u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 2 godine za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom kod kojih monoterapija ne postiže dovoljno sniženje IOT-a (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Okularna primjena.

Bolesnike treba uputiti da prije uporabe dobro protresu bocu.

Primjenom nazolakrimalne okluzije i zatvaranjem vjeđa na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može rezultirati smanjenjem sistemskih nuspojava i povećanjem lokalnog djelovanja (vidjeti dio 4.4).

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i otopine, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke boce ne dotiču vjeđe, okolna područja ili druge površine. Preporučite bolesniku da bocu drži dobro zatvorenom kada se ne koristi.

SIMBRINZA se može koristiti istodobno s drugim topikalnim oftalmičkim lijekovima za snižavanje intraokularnog tlaka. Ako se primjenjuje više od jednog topikalnog oftalmičkog lijeka, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Preosjetljivost na sulfonamide (vidjeti dio 4.4).
Bolesnici koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) (vidjeti dio 4.5).
Bolesnici koji uzimaju antidepresive koji utječu na noradrenergički prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.5).
Bolesnici sa teško oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.4).
Bolesnici sa hiperkloremijskom acidozom.
Novorođenčad i dojenčad ispod 2 godine starosti (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj se lijek ne smije injicirati. Bolesnike se mora uputiti da ne gutaju SIMBRINZU.

Učinci na oko

SIMBRINZA nije ispitana u bolesnika s glaukomom uskog kuta te se primjena kod ovih bolesnika ne preporuča.

Mogući učinak brinzolamida na funkciju endotela rožnice nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem rožnice (osobito u bolesnika s niskim brojem stanica endotela). Konkretno, u ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici koji nose kontaktne leće, stoga se preporučuje pažljivo praćenje tih bolesnika kod primjene brinzolamida, jer inhibitori karboanhidraze mogu utjecati na vlažnost rožnice i nošenje kontaktnih leća kod njihove primjene može povećati rizik za rožnicu (za dodatne upute o nošenju kontaktnih leća vidjeti „Benzalkonijev klorid“ u nastavku). Kod bolesnika s oštećenjem rožnice, npr. kod bolesnika s dijabetes melitusom ili distrofijom rožnice, preporučuje se pažljivo praćenje.

Brimonidintartarat može uzrokovati okularne alergijske reakcije. Ako se opaze alergijske reakcije, liječenje se mora prekinuti. Odgođene okularne reakcije preosjetljivosti zabilježene su uz primjenu brinzolamidtartarata, od kojih su neke bile povezane s povišenjem IOT-a.

Mogući učinci nakon prekida liječenja sa SIMBRINZOM nisu ispitani. Iako učinak SIMBRINZE na trajanje sniženja IOT-a nije ispitivan, očekivani učinak brinzolamida na smanjenje IOT-a je 5-7 dana. Učinak brimonidina na sniženje IOT-a može trajati duže.

Sistemski učinci

SIMBRINZA sadrži brinzolamid, sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i, premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Isti tip nuspojava koje se povezuju sa sulfonamidima može se pojaviti kod topikalne primjene, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Pri propisivanju, bolesnike je potrebno uputiti na znakove i simptome te pažljivo pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivosti, primjenu SIMBRINZE potrebno je odmah prekinuti.

Srčani poremećaji

Nakon primjene SIMBRINZE kod nekih je bolesnika zapaženo manje sniženje krvnog tlaka. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni SIMBRINZE i lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi ili kod bolesnika s teškom ili nestabilnom i nekontroliranom kardiovaskularnom bolešću (vidjeti dio 4.5).

SIMBRINZA se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim fenomenom, ortostatskom hipotenzijom ili kod tromboangiitis obliteransa.

Acidobazni poremećaji

Acidobazni poremećaji zabilježeni su kod oralnih inhibitora karboanhidraze. SIMBRINZA sadrži brinzolamid, inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Isti tip nuspojava koje se povezuju s oralnim inhibitorima karboanhidraze (poremećaji acidobazne ravnoteže) mogu se pojaviti kod topikalne primjene (vidjeti dio 4.5).

SIMBRINZA se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika kod kojih postoji rizik od oštećenja bubrežne funkcije zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze. SIMBRINZA je kontraindicirana u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije

SIMBRINZA nije ispitana kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom, stoga je pri liječenju takvih bolesnika potreban oprez (vidjeti dio 4.2).

Mentalna budnost

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili tjelesnu koordinaciju kod starijih bolesnika. SIMBRINZA se apsorbira sistemski, stoga su ti učinci mogući i pri topikalnoj primjeni (vidjeti dio 4.7).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost SIMBRINZE u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina nisu ustanovljene. Simptomi predoziranja brimonidinom (uključujući gubitak svijesti, hipotenziju, hipotoniju, bradikardiju, hipotermiju, cijanozu i apneju) zabilježeni su kod novorođenih i dojenčadi koji su primali brimonidin kapi za oko kao sastavni dio liječenja kongenitalnog glaukoma. SIMBRINZA je stoga kontraindicirana u djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.3).

Liječenje djece od navršene druge godine nadalje (posebice one u dobnom rasponu od 2 do 7 godina i/ili težine <20 kg) se ne preporučuje zbog mogućih nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sustavom (vidjeti dio 4.9).

Benzalkonijev klorid

SIMBRINZA sadrži benzalkonijev klorid, koji može izazvati iritaciju oka i za kojeg je poznato da može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Kontakt s mekim kontaktnim lećama se mora izbjegavati. Bolesnike se mora uputiti da prije primjene SIMBRINZE izvade kontaktne leće te da pričekaju barem 15 minuta prije njihova ponovnog stavljanja.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka te da može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika sa suhim okom te u bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija SIMBRINZE s drugim lijekovima.

SIMBRINZA je kontraindicirana u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze i u bolesnika koji se liječe antidepresivima koji utječu na noradrenergički prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3). Triciklički antidepresivi mogu oslabiti hipotenzivni okularni odgovor SIMBRINZE.

Preporuča se oprez zbog mogućeg aditivnog ili potencirajućeg učinka s depresorima središnjeg živčanog sustava (npr. alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o razini cirkulirajućih kateholamina nakon primjene SIMBRINZE. Međutim, preporučuje se oprez u bolesnika koji koriste lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i pohranu amina iz krvotoka (npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin, inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina).

Alfa adrenergični agonisti (npr. brimonidintartarat), kao skupina, mogu smanjiti puls i krvni tlak. Nakon primjene SIMBRINZE u nekih bolesnika zabilježena su manja sniženja krvnog tlaka. Preporuča se oprez pri istodobnoj primjeni SIMBRINZE i lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi.

Savjetuje se oprez pri istodobnom uvođenju (ili promjeni doze) sistemskih lijekova (bez obzira na njihov farmaceutski oblik) koji mogu stupati u interakcije s α-adrenergičkim agonistima ili utjecati na njihovu aktivnost, odnosno s agonistima ili antagonistima adrenergičkih receptora (npr. izoprenalin, prazosin).

Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze i, premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Prijavljeni su poremećaji acido-bazne ravnoteže pri primjeni oralnih inhibitora karboanhidraze. Mora se razmotriti mogućnost interakcija u bolesnika koji primaju SIMBRINZU.

Postoji mogućnost aditivnog učinka na poznate sistemske učinke inhibitora karboanhidraze u bolesnika koji primaju oralne inhibitore karboanhidraze i topikalno primijenjen brinzolamid. Istodobna primjena SIMBRINZE i oralnih inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje.

Među izoenzime citokroma P-450 odgovorne za metabolizam brinzolamida ubrajaju se CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekuje se da će inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola, itrakonazola, klotrimazola, ritonavira i troleandomicina inhibirati metabolizam brinzolamida posredovan izoenzimom CYP3A4. Savjetuje se oprez ako se istodobno daju inhibitori CYP3A4. No nakupljanje brinzolamida nije vjerojatno jer je glavni put njegova uklanjanja putem bubrega. Brinzolamid nije inhibitor izoenzima citokroma P-450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni SIMBRINZE u trudnica ograničeni. Brinzolamid nije bio teratogen kod štakora i kunića nakon sistemske primjene (oralna gavaža). U ispitivanjima na životinjama brimonidin primijenjen peroralno nije pokazao direktan štetan učinak vezan uz reproduktivnu toksičnost. U ispitivanjima na životinjama brimonidin je u ograničenoj mjeri prolazio kroz posteljicu i ulazio u fetalnu cirkulaciju (pogledajte dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek SIMBRINZA tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se topikalno primijenjena SIMBRINZA u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se brinzolamid nakon peroralne primjene izlučuje u majčino mlijeko u minimalnim količinama. Peroralno primijenjen brimonidin izlučuje se u majčino mlijeko. SIMBRINZU ne smiju primjenjivati žene koje doje.

Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na utjecaj brinzolamida ili brimonidina na plodnost. Nema podataka o utjecaju SIMBRINZE primijenjene topikalno u oko na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SIMBRINZA umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

SIMBRINZA može uzrokovati omaglicu, umor i/ili omamljenost, što može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Privremeno zamagljen vid i drugi poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zamuti li se vid nakon ukapavanja, bolesnik mora pričekati da se vid razbistri prije nego što krene upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu kod starijih bolesnika umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima SIMBRINZE primijenjene dva puta dnevno najučestalije nuspojave bile su okularna hiperemija i okularne reakcije alergijskog tipa, koje su zabilježene kod otprilike 6-7% bolesnika te disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon primjene), zabilježena kod otprilike 3% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima sa SIMBRINZOM primijenjenom dva puta dnevno te tijekom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja pojedinačnih sastojaka brinzolamida i brimonidina. Razvrstane su prema sljedećoj klasifikaciji: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**
Infekcije i infestacije	Manje često: nazofaringitis[2], faringitis[2], sinusitis[2] Nepoznato: rinitis[2]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često: smanjen broj crvenih krvnih stanica[2], povišena razina klorida u krvi[2]
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: preosjetljivost[3]
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: apatija[2], depresija[2,3], depresivno raspoloženje[2], nesanica[1], smanjen libido[2], noćne more[2], nervoza[2]
Poremećaji živčanog sustava	Često: somnolencija[1], omaglica[3], disgeuzija [1] Manje često: glavobolja[1], motorička disfunkcija[2], amnezija[2], gubitak pamćenja[2], paraestezija[2] Vrlo rijetko: sinkopa[3] Nepoznato: tremor[2], hipoestezija[2], ageuzija[2]
Poremećaji oka	Često: alergija oka[1], keratitis[1], bol u oku[1], nelagoda u oku[1], zamagljen vid[1], abnormalan vid[3], hiperemija oka[1], bljedilo konjunktive[3] Manje često: erozija rožnice[1], edem rožnice[2], blefaritis[1], depoziti na rožnici (precipitati na rožnici)[1], poremećaj konjunktive (papile)[1], fotofobija[1], fotopsija[2], oticanje oka[2], edem vjeđe[1], konjunktivalni edem[1], suho oko[1], iscjedak iz oka[1], smanjena oštrina vida[2], pojačano suzenje[1], pterigij[2], eritem vjeđa[1], upala Meibomovih žlijezda[2], diplopija[2], blještavilo pred očima[2], hipoestezija oka[2], pigmentacija bjeloočnice[2], subkonjunktivna cista[2], neuobičajen osjećaj u oku[1], astenopija[1] Vrlo rijetko: uveitis[3], mioza[3] Nepoznato: poremećaj vida[2], madaroza[2]
Poremećaji uha i labirinta	Manje često: vertigo[1], tinitus[2]
Srčani poremećaji	Manje često: kardio - respiratorni distres[2], angina pektoris[2], aritmija[3], palpitacije[2,3], nepravilna srčana frekvencija[2], bradikardija[2,3], tahikardija[3]
Krvožilni poremećaji	Manje često: hipotenzija[1] Vrlo rijetko: hipertenzija[3]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često: dispneja[2], bronhalna hiperaktivnost[2], faringolaringealna bol[2], suho grlo[1], kašalj[2], epistaksa[2], kongestija gornjeg dijela dišnog sustava[2], nazalna kongestija[1], rinoreja[2], nadražaj grla[2], suhoća nosa[1], slijevanje sluzi iz nosa u grlo[1], kihanje[2] Nepoznato: astma[2]
Poremećaji probavnog sustava	Često: suha usta[1] Manje često: dispepsija[1], ezofagitis[2], nelagoda u abdomenu[1], proljev[2], povraćanje[2], mučnina[2], često pražnjenje crijeva[2], flatulencija[2], oralna hipoestezija[2], oralna parestezija[1]
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato: poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije[2]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često: kontaktni dermatitis[1], urtikarija[2], osip[2], makulopapularni osip[2], generalizirani pruritus[2], alopecija[2], stezanje kože[2] Nepoznato: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4), edem lica[3], dermatitis[2,3], eritem[2,3]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često: bol u leđima[2], spazmi mišića[2], mialgija[2] Nepoznato: artralgija[2], bol u udovima [2]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često: bol u bubrezima[2] Nepoznato: polakizurija[2]
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često: erektilna disfunkcija[2]

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često: bol[2], nelagoda u prsištu[2], abnormalan osjećaj[2], osjećaj treme[2], razdražljivost[2], zaostajanje lijeka[1] Nepoznato: bol u prsištu[2], periferni edem[2,3]
[1] nuspojave zabilježene sa SIMBRINZOM [2] dodatne nuspojave zabilježene kod primjene brinzolamida kao monoterapije [3] dodatne nuspojave zabilježene kod primjene brimonidina kao monoterapije	

Opis odabranih nuspojava

Najčešće prijavljivana sistemska nuspojava povezana s primjenom SIMBRINZE bila je disgeuzija (3,4%). Vjerojatno je uzrokovana prolaskom kapi za oko u nazofarinks kroz nazolakrimalni kanal i većinom se može pripisati sastojku SIMBRINZE brinzolamidu. Pojava ovog učinka može se smanjiti nazolakrimalnom okluzijom ili blagim zatvaranjem vjeđe nakon ukapavanja (vidjeti dio 4.2).

SIMBRINZA sadrži brinzolamid, koji je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i sistemski se apsorbira. Gastrointestinalni, hematološki i metabolički učinci, kao i učinci na živčani sustav i bubrege, općenito su povezani s inhibitorima karboanhidraze koji se daju sistemski. Iste vrste nuspojava koje se pripisuju peroralno primijenjenim inhibitorima karboanhidraze moguće su i pri njihovoj topikalnoj primjeni.

Nuspojave obično povezane sa sastojkom SIMBRINZE brimonidinom uključuju razvoj okularnih alergijskih reakcija, umor i/ili omamljenost, i suha usta. Primjena brimonidina povezana je s minimalnim sniženjem krvnog tlaka. Kod nekih bolesnika koji su primali terapiju SIMBRINZE sniženje krvnog tlaka bilo je slično onome zabilježenom sa primjenom brinzolamida kao monoterapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nastupi li predoziranje SIMBRINZOM, liječenje mora biti simptomatsko i potporno. Potrebno je bolesnikov dišni put održavati prohodnim.

Zbog sastojka SIMBRINZE brinzolamida mogući su disbalans elektrolita, razvoj acidoze i učinci na središnji živčani sustav. Mora se pratiti razina elektrolita u serumu (posebice kalija) i pH krvi.

Podaci o nehotičnom gutanju sastojka SIMBRINZE brimonidina u odraslih osoba vrlo su ograničeni. Jedina do sada prijavljena nuspojava je hipotenzija. Prijavljena je kao hipotenzivna epizoda nakon koje je uslijedila povratna hipertenzija.

U slučajevima predoziranja drugim alfa-2 agonistima peroralnim putem, zabilježeni su simptomi kao što su hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija i napadaji.

Pedijatrijska populacija

Zabilježene su ozbiljne nuspojave nakon nehotičnog gutanja sastojka SIMBRINZE brimonidina u pedijatrijskih bolesnika. Kod bolesnika su se javili simptomi depresije središnjeg živčanog sustava, tipična privremena koma ili niska razina svijesti, letargija, somnolencija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bljedilo, respiratorna depresija i apneja, koji su zahtijevali prijem u jedinicu intenzivne skrbi i prema potrebi intubaciju. Kod svih bolesnika došlo je do potpunog oporavka, obično unutar 6-24 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, Pripravci za liječenje glaukoma i miotici, ATK oznaka: S01EC54

Mehanizam djelovanja

SIMBRINZA sadrži dvije djelatne tvari: brinzolamid i brimonidintartarat. Ova dva sastojka snižavaju intraokularni tlak (IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom suprimirajući stvaranje očne vodice u cilijarnom procesu u oku. Iako i brinzolamid i brimonidin snižavaju IOT suprimirajući stvaranje očne vodice, njihov mehanizam djelovanja je različit.

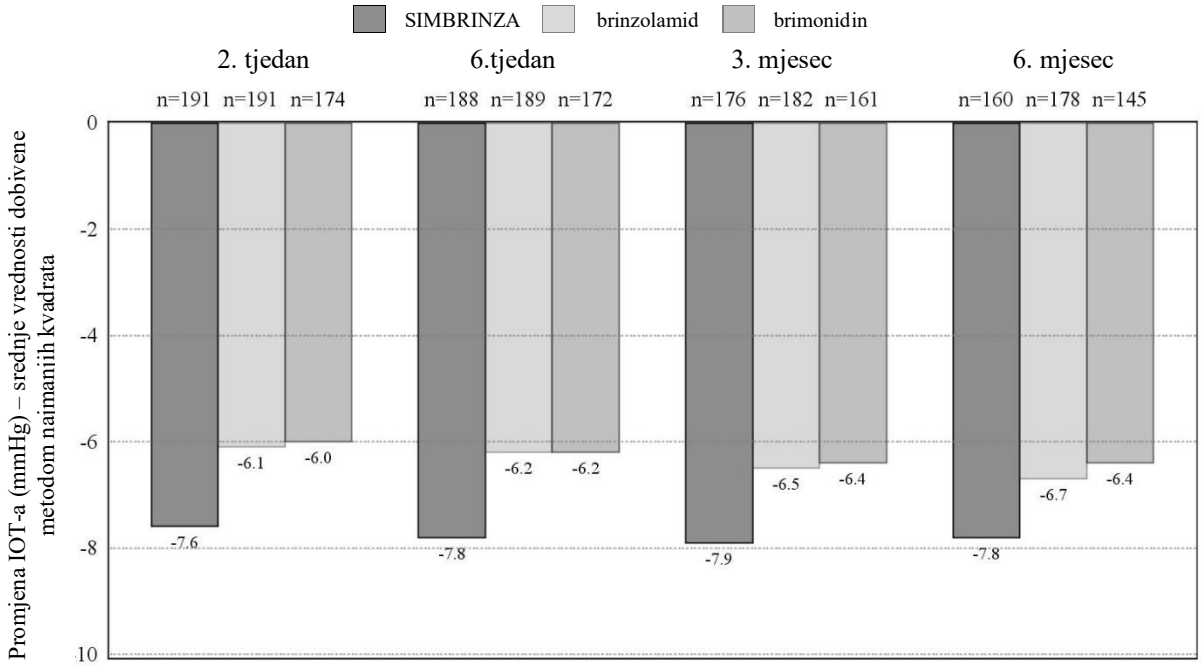
Inihibicijom enzima karboanhidraze (CA-II) u cilijarnim nastavcima brinzolamid usporava stvaranje biokarbonatnih iona s posljedičnim redukcijom transporta natrija i tekućine kroz cilijarne nastavke, čime se smanjuje nastanak očne vodice. Brimonidin, alfa-2-adrenergični agonist, inhibira enzim adenilat ciklaza i suprimira nastanak očne vodice ovisan o cikličkom adenozin monofosfatu (cAMP). Dodatno, primjena brimonidina rezultira povećanjem uveoskleralnog otjecanja.

Farmakodinamički učinci

Klinička djelotvornost i sigurnost

Monoterapija
U šestomjesečnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju doprinosa pojedinih elemenata u 560 bolesnika s glaukomom otvorenog kuta (uključujući pseudoeksfolijativni ili sindrom disperzije pigmenta) i/ili okularnom hipertenzijom u kojih, prema ocjeni ispitivača, nije postignuta dobra kontrola monoterapijom ili su već primali više lijekova za snižavanje IOT-a i u kojih je srednji dnevni IOT na početku iznosio 26 mmHg, SIMBRINZOM primjenjivanom dvaput na dan srednji dnevni očni tlak snižen je za približno 8 mmHg. SIMBRINZOM je postignuto statistički superiorno smanjenje srednjeg dnevnog IOT-a u usporedbi s brinzolamidom 10 mg/ml ili brimonidinom 2 mg/ml dvaput na dan, što se očitovalo pri svakom posjetu tijekom ispitivanja (slika 1).

Slika 1 Srednja[a] dnevna (9 sati ujutro, +2 h, +7 h) promjena IOT-a u odnosu na početni (mmHg) — Ispitivanje doprinosa pojedinih elemenata



[a]Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata dobivene statističkim modelom koji uzima u obzir ispitivačku lokaciju, početnu vrijednost IOT -a u 9 sati ujutro i korelaciju dobivenih vrijednosti IOT-a u svakog bolesnika.
Sve razlike među lijekovima (SIMBRINZA u odnosu na pojedine komponente) bile su statistički značajne uz vrijednost p=0,0001 ili manju.

Srednje smanjenje IOT-a u odnosu na početni u svakoj vremenskoj točki pri svakoj posjeti bilo je veće pri primjerni SIMBRINZE (6-9 mmHg) negoli pri monoterapiji brinzolamidom (5-7 mmHg) ili brimonidinom (4-7 mmHg). Srednji postotak smanjenja IOT-a sa SIMBRINZOM u odnosu na početni kretao se u rasponu od 23% do 34%. Postotak bolesnika s IOT-om nižim od 18 mmHg bio je veći u skupini liječenoj SIMBRINZOM negoli u onoj liječenoj brinzolamidom pri 11 od ukupno 12 kontrola do 6. mjeseca ispitivanja, te je bio veći u skupini liječenoj SIMBRINZOM negoli u onoj liječenoj brimonidinom tijekom svih 12 kontrola do 6. mjeseca ispitivanja. U vremenskoj točki +2 h (vrijeme koje odgovara vršnoj jutarnjoj učinkovitosti) pri primarnoj kontroli učinkovitosti u 3. mjesecu, postotak bolesnika s IOT-om nižim od 18 mmHg iznosio je 68,8% u skupini liječenoj SIMBRINZOM, 42,3% u skupini liječenoj brinzolamidom i 44,0% u onoj liječenoj brimonidinom.

U šestomjesečnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju neinferiornosti u 890 bolesnika s glaukomom otvorenog kuta (uključujući pseudoeksfolijativni i sindrom disperzije pigmenta) i/ili okularnom hipertenzijom u kojih, prema ocjeni ispitivača, nije postignuta dobra kontrola monoterapijom ili su već primali više lijekova za snižavanje IOT-a, i u kojih je srednji dnevni IOT na početku iznosio 26 do 27 mmHg, neinferiornost SIMBRINZE u usporedbi s brinzolamidom 10 mg/ml + brimonidinom 2 mg/ml primjenjivanima istodobno, dokazana je pri svim posjetima tijekom ispitivanja s obzirom na smanjenje srednjeg dnevnog IOT-a u odnosu na početni (tablica 1).

Tablica 1 Promjena srednjeg dnevnog IOT-a (mm Hg) u odnosu na početni – Ispitivanje neinferiornosti

Posjet	SIMBRINZA Srednja vrijednost[a]	Brinzolamid + brimonidin Srednja vrijednost[a]	Razlika Srednja vrijednost[a] (95% CI)
2. tjedan	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
6. tjedan	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
3. mjesec	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
6. mjesec	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3; 0,4)
[a]Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata dobivene statističkim modelom koji uzima u obzir ispitivačku lokaciju, početnu vrijednost IOT –a u 9 sati ujutro, i korelaciju dobivenih vrijednosti u svakog bolesnika.			

Srednje smanjenje IOT-a u odnosu na početni u svakoj vremenskoj točki pri svakoj posjeti bilo je slično pri primjeni SIMBRINZE ili njenih komponenata primjenjivanih istodobno (7 do 10 mmHg). Srednji postotak smanjenja IOT-a u odnosu na početnu vrijednost pri primjeni SIMBRINZE iznosio je 25% do 37%. Postotak bolesnika s IOT-om nižim od 18 mmHg bio je, pri primjeni SIMBRINZE i brinzolamida + brimonidina sličan pri svakom posjetu u istoj vremenskoj točki do 6. mjeseca ispitivanja. U vremenskoj točki +2 h (vrijeme koje odgovara vršnoj jutarnjoj učinkovitosti) pri primarnoj kontroli učinkovitosti u 3. mjesecu, postotak bolesnika s IOT-om nižim od 18 mmHg iznosio je 71,6% u obje liječene skupine.

Dodatna terapija
Klinički podaci o dodatnoj primjeni SIMBRINZE uz analoge prostaglandina (engl. *prostaglandin analogues*, PGA) također su pokazali superiornu učinkovitost SIMBRINZE + PGA na sniženje IOT-a u usporedbi sa samim PGA-om. U ispitivanju CQVJ499A2401, SIMBRINZA + PGA (tj. travoprost, latanoprost ili bimatoprost) pokazali su superiornu učinkovitost sniženja IOT-a u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s vehikulumom + PGA-om nakon 6 tjedana liječenja, s razlikom između liječenja u prema modelu prilagođenoj srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost dnevnog IOT-a od -3,44 mmHg (95% CI, -4,2; -2,7; p-vrijednost<0,001).

Klinički podaci o dodatnoj primjeni SIMBRINZE uz kapi za oči, otopina, koje sadrže kombinaciju fiksnih doza travoprosta i timololmaleata također su pokazali superiornu učinkovitost SIMBRINZE + travoprost-timololmaleat kapi za oči na sniženje IOT-a u usporedbi sa samim travoprost-timololmaleatom. U ispitivanju CQVJ499A2402, SIMBRINZA + travoprost-timololmaleat kapi za oči pokazali su superiornu učinkovitost sniženja IOT-a u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s vehikulumom + travoprost-timololmaleat kapima za oči nakon 6 tjedana liječenja, s razlikom između liječenja u prema modelu prilagođenoj srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost dnevnog IOT-a od -2,15 mmHg (95% CI, -2,8; -1,5; p-vrijednost<0,001).

Sigurnosni profil SIMBRINZE kao dodatne terapije bio je sličan onom zabilježenom kod monoterapije SIMBRINZOM.

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti dodatne terapije nakon 6 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka SIMBRINZA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju glaukoma i okularne hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Brinzolamid se apsorbira kroz rožnicu nakon topikalne primjene u oko. Sastojak se također apsorbira u sistemsku cirkulaciju, gdje se čvrsto veže za karboanhidrazu u eritrocitima. Koncentracije u plazmi su vrlo niske. Poluvijek eliminacije iz kompletne krvi je produljen (>100 dana) kod ljudi zbog vezivanja karboanhidraze u eritrocitima.

Brimonidnin se brzo apsorbira u oko nakon topikalne primjene. Kod kunića, maksimalne koncentracije u oku postignute su za manje od jednog sata u većini slučajeva. Maksimalne koncentracije u krvi kod ljudi su <1 ng/ml i postignute unutar <1 sata. Razine u plazmi opadaju s poluvijekom od otprilike 2-3 sata. Pri kroničnoj primjeni nema nakupljanja.

U topikalnom okularnom kliničkom ispitivanju usporedbe sistemske farmakokinetike SIMBRINZE primijenjene dva ili tri puta dnevno i brinzolamida i brimonidina primijenjenih pojedinačno primjenom istog doziranja, farmakokinetika brinzolamida i N-desetilbrinzolamida u stanju dinamičke ravnoteže u kompletnoj krvi bila je slična između kombiniranog lijeka i brinzolamida primijenjenog pojedinačno. Isto tako, farmakokinetika brimonidina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iz kombiniranog lijeka bila je slična onoj zabilježenoj s pojedinačno primijenjenim brimonidinom, s iznimkom kod skupine koja je liječena SIMBRINZOM dva puta dnevno, kod koje je srednji $AUC_{0\text{-}12\ sati}$ bio oko 25% niži nego kod brimonidina primijenjenog pojedinačno dva puta dnevno.

Distribucija

Ispitivanja na kunićima pokazala su maksimalnu okularnu koncentraciju brinzolamida nakon topikalne primjene u prednjim tkivima oka kao što su rožnica, konjunktiva, očna vodica i šarenica-cilijarno tijelo. Zadržavanje u tkivima oka je produljeno zahvaljujući vezanju na karboanhidrazu. Brinzolamid se umjereno (oko 60%) veže na proteine plazme kod ljudi.

Brimonidin iskazuje afinitet za pigmentirana tkiva oka, posebice šarenica-cilijarno tijelo, zbog svog poznatog svojstva vezanja na melanin. No klinički i neklinički podaci o sigurnosti primjene pokazuju da se dobro podnosi i da je neškodljiv pri kroničnoj primjeni.

Biotransformacija

Brinzolamid se metabolizira putem jetrenih citokrom P450 izoenzima, posebno CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Glavni metabolit je N-desetilbrinzolamid, nakon čega slijede N-desmetoksipropil i O-desmetilni metaboliti, kao i analog N-propilne kiseline koji nastaje oksidacijom N-propilnog bočnog lanca O-desmetilbrinzolamida. Brinzolamid i N-desetilbrinzolamid ne inhibiraju citrokrom P450 izozime kod koncentracija najmanje 100 puta većim od maksimalnih sistemskih razina.

Brimonidin se opsežno metabolizira jetrenom aldehid oksidazom, a glavni su mu metaboliti 2-oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin i 2,3-dioksobrimonidin. Primijećeno je i oksidativno cijepanje imidazolnog prstena u 5-bromo-6-gvanidinokinoksalin.

Eliminacija

Brinzolamid se prvenstveno eliminira u urin u nepromijenjenom obliku. Kod ljudi, izmjereni brinzolamid i N-desetilbrinzolamid u urinu iznosio je oko 60%, odnosno 6% doze. Podaci kod štakora pokazali su određeno izlučivanje u žuč (oko 30%), prvenstveno u obliku metabolita.

Brimonidin se prvenstveno eliminira u urin u obiku metabilita. Kod štakora i majmuna, razina metabolita u urinu bila je 60 do 75% oralne ili intravenozne doze.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika brinzolamida je inherentno nelinearna zbog vezanja na karboanhidrazu u kompletnoj krvi i raznim tkivima, koje se može zasititi. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže ne povećava se na način ovisan o dozi.

Nasuprot tome, farmakokinetika brimonidina je linearna u rasponu kliničkih terapijskih doza.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

SIMBRINZA je namijenjena lokalnom djelovanju u oku. Procjena izloženosti u ljudskom oku kod učinkovitih doza nije izvediva. Farmakokinetički/farmakodinamički odnos kod ljudi pri sniženju IOT-a nije ustanovljen.

Ostale posebne populacije

Ispitivanja učinaka dobi, rase, spola, te oštećenja bubrežne i jetrene funkcije na SIMBRINZU nisu provedena. Ispitivanje brinzolamida u Japanaca u odnosu na druge ispitanike pokazala su da je sistemska farmakokinetika u obje skupine bila slična. Ispitivanje brinzolamida u ispitanika s oštećenom bubrežnom funkcijom pokazalo je da je sistemska izloženost brinzolamidu i N-desetilbrinzolamidu u ispitanika s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom bila 1,6 - 2,8 puta veća nego u onih s urednom bubrežnom funkcijom. To povećanje tvari povezanih s djelatnim tvarima u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže nije inhibiralo aktivnost eritrocitne karboanhidraze do stupnja koji bi bio povezan sa sistemskim nuspojavama. No kombinirani lijek se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min).

C_{max}, AUC i poluvijek eliminacije brimonidina u starijih osoba (>65 godina starosti) slični su onima u mladih odraslih osoba. Učinci oštećenja bubrežne i jetrene funkcije na sistemsku farmakokinetiku brimonidina nisu ispitani. Imajući u vidu malu sistemsku izloženost brimonidinu nakon topikalne primjene u oko, očekuje se da promjene izloženosti u plazmi ne bi bile klinički značajne.

Pedijatrijska skupina

Sistemska farmakokinetika brinzolamida i brimonidina, samih ili u kombinaciji, nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Brinzolamid

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U nekliničkim ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti učinci su zamijećeni tek pri izloženosti koja se smatra dovoljno većom od maksimalne izloženosti ljudi, ukazujući na malu važnost za kliničku primjenu. Peroralne doze brinzolamida do 6 mg/kg/dan koje su iskazivale maternalnu toksičnost (261 puta veće od preporučene dnevne kliničke doze od 23 μg/kg/dan), nisu utjecale na fetalni razvoj kunića. U štakora je doza od 18 mg/kg/dan (783 puta veća od preporučene dnevne kliničke doze), ali ne i ona od 6 mg/kg/dan, izazvala blago smanjenje osifikacije lubanje i sternebra fetusa. Ti su nalazi bili povezani s metaboličkom acidozom, uz smanjenje prirasta tjelesne težine majki i smanjenje tjelesne težine fetusa. O dozi ovisno smanjenje tjelesne težine fetusa uočeno je u mladunčadi ženki koje su primale 2 do 18 mg/kg na dan. Tijekom laktacije, doza pri kojoj nije bilo učinaka na mladunčad iznosila je 5 mg/kg/dan.

Brimonidin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
propilenglikol
karbomer 974P
boratna kiselina
manitol
natrijev klorid
tiloksapol
kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

4 tjedna nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Okrugle, neprozirne boce od polietilena niske gustoće volumena 8 ml, s nastavkom za kapanje od polietilena niske gustoće i bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem koje sadrže 5 ml suspenzije.

Kutija sadrži 1 ili 3 boce.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/933/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 5 ml BOCU

1. NAZIV LIJEKA

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapi za oko, suspenzija
brinzolamid/brimonidintartarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 2 mg brimonidintartarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Benzalkonijev klorid, propilenglikol, karbomer 974P, boratna kiselina, manitol, natrijev klorid, tiloksapol, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i pročišćena voda. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, suspenzija

1 x 5 ml
3 x 5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe dobro protresite.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za oko.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja
Otvoreno:
Otvoreno (1):
Otvoreno (2):
Otvoreno (3):

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

simbrinza

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapi za oko, suspenzija
brinzolamid/brimonidintartarat

Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapi za oko, suspenzija
brinzolamid/brimonidintartarat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, optometristu (optičaru) ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, optometristu (optičara) ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SIMBRINZA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati SIMBRINZU
3. Kako primjenjivati SIMBRINZU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SIMBRINZU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SIMBRINZA i za što se koristi

SIMBRINZA sadrži dvije djelatne tvari, brinzolamid i brimonidintartarat. Brinzolamid pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori karboanhidraze, a brimonidintartarat pripada skupini lijekova koji se nazivaju agonisti alfa-2-adrenergičkih receptora. Obje tvari djeluju zajedno na snižavanje tlaka u oku.

SIMBRINZA se koristi za snižavanje tlaka u očima u odraslih bolesnika (u dobi od 18 i više godina) koji boluju od bolesti oka pod nazivom glaukom ili očna hipertenzija i čiji se tlak u očima ne može učinkovito kontrolirati samo s jednim lijekom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati SIMBRINZU

Nemojte primjenjivati SIMBRINZU
- ako ste alergični na brinzolamid ili brimonidintartarat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na sulfonamide (primjeri uključuju lijekove za liječenje šećerne bolesti i infekcija te diuretike (lijekove za izmokravanje))
- ako uzimate inhibitore monoaminooksidaze (MAO) (primjeri uključuju lijekove za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti) ili određene antidepresive. Morate obavijestiti svog doktora ako uzimate bilo kakve antidepresive
- ako imate teške tegobe s bubrezima
- ako Vam je kiselost krvi prevelika (stanje koje se naziva hiperkloremijska acidoza)
- kod djece i dojenčadi mlađe od 2 godine

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, optometristu (optičaru) ili ljekarniku prije nego primijenite SIMBRINZU ako imate ili ste u prošlosti imali:
- jetrene tegobe
- vrstu visokog tlaka u očima koji se naziva glaukom uskog kuta
- suhe oči ili probleme s rožnicom

- koronarnu bolest srca (simptomi mogu uključivati bol ili stezanje u prsnom košu, nedostatak zraka ili gušenje), zatajenje srca, povišeni ili sniženi krvni tlak
- depresiju
- poremećenu ili slabu cirkulaciju krvi (kao što je Raynaudova bolest, Raynaudov sindrom ili cerebralna insuficijencija)
- ako ste ikad razvili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon primjene SIMBRINZE ili drugih povezanih lijekova.

Budite posebno oprezni sa SIMBRINZOM:
Ozbiljne kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su bile prijavljene u vezi liječenja brinzolamidom. Prestanite primjenjivati SIMBRINZU te odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ozbiljnim kožnim reakcijama opisanih u dijelu 4.

Ako nosite meke kontaktne leće, ne primjenjujte kapi dok su leće na oku. Vidjeti dio "Nošenje kontaktnih leća - SIMBRINZA sadrži benzalkonijev klorid" ispod).

Djeca i adolescenti
SIMBRINZA nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti zato što nije bila ispitivana u toj dobnoj skupini. Posebno je važno da se ovaj lijek ne primjenjuje u djece ispod 2 godine starosti (Pogledajte dio „Nemojte primjenjivati SIMBRINZU" iznad) zato što nije vjerojatno da je njegova primjena u toj dobi sigurna.

Drugi lijekovi i SIMBRINZA
Obavijestite svog liječnika, optometristu (optičara) ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

SIMBRINZA može utjecati na druge lijekove i drugi lijekovi mogu utjecati na SIMBRINZU, uključujući druge kapi za oko za liječenje glaukoma.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili planirate uzeti bilo koji od slijedećih lijekova:
- lijekove za snižavanje krvnog tlaka
- lijekove za srce uključujući digoksin (koriste se za liječenje srčanih poremećaja)
- druge lijekove za glaukom, koji također liječe i visinsku bolest, a poznati su kao acetazolamid, metazolamid i dorzolamid.
- lijekove koji mogu utjecati na metabolizam, primjerice kloropromazin, metilfenidat i rezerpin
- antivirotike, antiretrovirotike (koji se koriste u liječenju virusa humane imunodeficijencije (HIV)) ili antibiotike
- protugljivične lijekove
- inhibitore monoaminoksidaze (MAO), ili antidepresive, uključujući amitriptilin, nortriptilin, klomipramin, mianserin, venlafaksin i duloksetin
- anestetike
- sedative, opijate ili barbiturate

Trebate obavijestiti svoga liječnika i ako mijenjate dozu bilo kojeg lijeka koji uzimate.

SIMBRINZA s alkoholom
Ako redovno konzumirate alkohol, potražite savjet svog liječnika, optometrista (optičara) ili ljekarnika prije nego primijenite ovaj lijek. Alkohol može utjecati na SIMBRINZU.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, optometristu (optičaru) ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ženama koje mogu zatrudnjeti preporučuje se korištenje učinkovite kontracepcije tijekom liječenja SIMBRINZOM. Primjena SIMBRINZE ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ne koristite SIMBRINZU osim u slučaju da to izričito traži Vaš liječnik.

Ako dojite, SIMBRINZA može prijeći u Vaše mlijeko. Primjena SIMBRINZE ne preporučuje se tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Može Vam se dogoditi da Vam je vid zamagljen ili poremećen neko vrijeme nakon primjene SIMBRINZE. SIMBRINZA u nekih bolesnika također može uzrokovati omaglicu, omamljenost ili umor.

Nemojte upravljati vozilima ni strojevima sve dok Vam se ovi simptomi ne povuku.

Nošenje kontaktnih leća - SIMBRINZA sadrži benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži 0,15 mg benzalkonijevog klorida u svakih 5 ml, što odgovara 0,03 mg/ml.

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid, zbog čega se može promijeniti njihova boja. Kontaktne leće potrebno je izvaditi prije primjene lijeka te nakon toga pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća. Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaj rožnice (prozirnog sloja prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili boli u oku nakon primjene ovog lijeka obratite se svom liječniku.

3. Kako primjenjivati SIMBRINZU

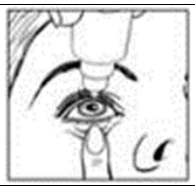
Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, optometrist (optičar) ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, optometristom (optičarem) ili ljekarnikom ako niste sigurni.

SIMBRINZU primjenjujte samo za oči. Nemojte gutati niti injicirati.

Preporučena doza je jedna kap u oboljelo oko ili oči dva puta na dan. Primijenite svaki dan u isto vrijeme.

Kako primijeniti

Operite ruke prije primjene.

	
1	2

Dobro protresite prije primjene.
Odvrnite zatvarač boce. Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je zaštitni obruč za evidenciju otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.
Ne dodirujte kapaljku sa prstima kada otvarate ili zatvarate bocu. Može doći do inficiranja kapi.
Držite bocu, okrenutu prema dolje, između palca i ostalih prstiju.
Zabacite glavu prema natrag.
Čistim prstom povucite donju vjeđu prema dolje, tako da se između vjeđe i oka stvori „džep“ . Tu se nanosi kap (slika 1).
Vrh boce prinesite oku. Koristite se ogledalom, ako Vam to pomaže.
Kapaljkom ne dodirujte oko ili vjeđu, okolna područja ili druge površine. Može doći do inficiranja kapi.
Nježno pritisnite dno boce tako da istekne samo jedna kap SIMBRINZE.
Bocu nemojte stiskati: ona je izrađena tako da samo trebate pritisnuti njeno dno (slika 2).

Kako bi smanjili količinu lijeka koji bi mogao prijeći u ostatak tijela nakon primjene kapi za oko, zatvorite oko i lagano pritisnite prstom kut oka okrenut nosu na najmanje 2 minute.

Ako primjenjujete kapi na oba oka, ponovite korake za dugo oko. Nije potrebno zatvarati niti protresati bocu prije primjene kapi u drugo oko. Čvrsto zatvorite bocu odmah nakon primjene.

Ako primjenjujete druge kapi za oko uz SIMBRINZU, pričekajte najmanje 5 minuta između primjene SIMBRINZE i ostalih kapi.

Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.

Ako primijenite više SIMBRINZE nego što ste trebali
Isperite oko toplom vodom. Ne ukapavajte dalje kapi sve dok ne dođe vrijeme za slijedeću uobičajenu dozu.

U odraslih koji su greškom progutali lijek koji je sadržavao brimonidin, nastupilo je usporenje pulsa, sniženje krvnog tlaka, nakon čega se krvni tlak mogao povisiti, zatajenje srca, otežano disanje i učinci na živčani sustav. Ako se to dogodi,odmah se obratite liječniku.

U djece koja su zabunom progutala lijek koji je sadržavao brimonidin, prijavljene su ozbiljne nuspojave, čiji znakovi uključuju pospanost, mlohavost, nisku tjelesnu temperaturu, bljedilo i poteškoće disanja. Ako se dogodi nešto od navedenog, odmah se obratite liječniku.

Ako ste slučajno progutali SIMBRINZU morate se odmah obratiti liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti SIMBRINZU
Nastavite sa slijedećom dozom kako je planirano. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ne primjenjujte više od jedne kapi u oboljelo oko (oči) dva puta dnevno.

Ako prestanete primjenjivati SIMBRINZU
Nemojte prestati primjenjivati SIMBRINZU a da se prije ne posavjetujete s liječnikom. Ako ste prekinuli primjenu SIMBRINZE Vaš očni tlak više neće biti pod nadzorom, što može dovesti do gubitka vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, optometristu (optičaru) ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od slijedećih nuspojava, molimo prekinite primjenu lijeka i odmah potražite medicinsku pomoć jer ovo mogu biti znakovi reakcije na lijek. Učestalost alergijskih reakcija na lijek nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).
- Teške kožne reakcije, uključujući osip ili crvenilo ili svrbež na tijelu ili očima
- Poteškoće s disanjem
- Bol u prsnom košu, nepravilni srčani otkucaji

Odmah se obratite liječniku ako osjetite jaki umor ili omaglicu.

Slijedeće su nuspojave zabilježene sa SIMBRINZOM i drugim lijekovima koji pojedinačno sadrže brinzolamid ili brimonidin.

Prestanite primjenjivati SIMBRINZU i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:
- Crvenkaste neuzdignute, nalik na metu ili okrugle mrlje na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čireve po ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)
- Nuspojave na oku: alergijska upala očne spojnice (alergija oka), upala površine oka, bol u oku, nelagoda u oku, zamagljen ili poremećen vid, crvenilo oka
- Opće nuspojave: omamljenost, omaglica, promjena osjeta okusa, suha usta

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)
- Nuspojave na oku: oštećenje površine oka s gubitkom stanica, upala vjeđa, naslage na površini oka, osjetljivost na svjetlo, oticanje oka (učinak na rožnicu ili vjeđu), suho oko, iscjedak iz oka, pojačano suzenje, crvenilo vjeđa, poremećen ili smanjen osjet u oku, umorno oko, oslabljeni vid, dvoslike, čestice lijeka u očima.
- Opće nuspojave: sniženi krvni tlak, bol u prsnom košu, nepravilni otkucaji srca, usporen ili ubrzan puls, osjećaj lupanja srca, poteškoće sa spavanjem (nesanica), noćne more, depresija, opća slabost, glavobolja, omaglica, nervoza, razdražljivost, opće loše osjećanje, gubitak pamćenja, nedostatak zraka, astma, krvarenje iz nosa, simptomi prehlade, suh nos ili grlo, bol u grlu, nadražaj grla, kašalj, curenje iz nosa, začepljenost nosa, kihanje, infekcija sinusa, kongestija u prsnom košu, zvonjava u uhu, probavne tegobe, plinovi u crijevima ili bol u trbuhu, mučnina, proljev, povraćanje, poremećen osjećaj u ustima, pojačani simptomi alergije na koži, osip, poremećen osjet na koži, gubitak kose, opći svrbež, povišene vrijednosti klora u krvi, ili smanjeni broj crvenih krvnih stanica uočen krvnom pretragom, bol, bol u leđima, bol u mišićima ili grčevi, bol u bubrezima npr. bol u donjem dijelu leđa, oslabljeni spolni nagon, seksualne poteškoće u muškaraca.

Vrlo rijetko (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 000 osoba)
- Nuspojave na oku: suženje zjenice
- Opće nuspojave: nesvjestica, povišeni krvni tlak

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- Nuspojave na oku: smanjeni rast trepavica
- Opće nuspojave: nevoljno drhtanje, smanjena osjetljivost, gubitak okusa, poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije, oticanje lica, bol u zglobovima, učestalo mokrenje, bol u prsnom košu, oticanje udova, crvenkaste neuzdignute, nalik na metu ili okrugle mrlje na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, čirevi po ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Ovi ozbiljni kožni osipi mogu biti životno ugrožavajući (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, optometristu (optičara) ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SIMBRINZU

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Da bi se spriječile infekcije, bočicu bacite 4 tjedna nakon prvog otvaranja i uzmite novu bočicu. Na kutiji u predviđeni prostor napišite datum kada ste je otvorili.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog optometristu (optičara) ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SIMBRINZA sadrži
- Djelatne tvari su brinzolamid i brimonidintartarat. Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 2 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.
- Drugi sastojci su benzalkonijev klorid (pogledajte dio 2 „Nošenje kontaktnih leća – SIMBRINZA sadrži benzalkonijev klorid“), propilenglikol, karbomer 974P, boratna kiselina, manitol, natrijev klorid, tiloksapol, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid i pročišćena voda.

Male količine kloridne kiseline i/ili natrijeva hidroksida dodane su radi održavanja normalne razine kiselosti (vrijednosti pH).

Kako SIMBRINZA izgleda i sadržaj pakiranja
SIMBRINZA kapi za oko, suspenzija je tekućina (bijela do bjelkasta suspenzija) dostupna u pakiranju koje sadrži jednu ili tri plastične boce od 5 ml sa zatvaračem s navojem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač

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

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Cranach Pharma GmbH
Tel: +49 40 3803837-10

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu