

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmatilgad, suspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 2 mg brimonidiintartraati, mis vastab 1,3 mg brimonidiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Suspensiooni iga ml sisaldab 0,03 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon (silmatilgad).

Valge kuni valkjass ühtlane suspensioon, pH 6,5 (ligikaudu).

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kellel monoteeraapiaga ei saavutata piisavat silmasisese rõhu langust (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel, sh eakatel

Soovitav annus on üks tilk SIMBRINZA't haige(te)sse silma(desse) kaks korda ööpäevas.

Kasutamine maksa- ja/või neerukahjustuse korral

SIMBRINZA't ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel ning seetõttu on soovitatav nendel patsientidel ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

SIMBRINZA't ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ega hüperkloreemilise atsidoosiga patsientidel. Kuna SIMBRINZA üks komponent brinsolamiid ja selle metaboliit eritatakse põhiliselt neerude kaudu, on SIMBRINZA sellistele patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

SIMBRINZA ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 2 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. SIMBRINZA't ei soovitata kasutada lastel ega noorukitel (vt lõik 4.4).

SIMBRINZA't ei tohi kasutada vastündinutel ega alla 2-aastastel väikelastel seoses ohutusega (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Okulaarne.

Patsiente tuleb juhendada, et pudelit tuleb enne ravimi kasutamist hoolikalt loksutada.

Nina-pisarakanali tõkestamine või silmade sulgemine kaheks minutiks vähendab süsteemset imendumist. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja suurendada lokaalset toimet (vt lõik 4.4).

Tilguti otsa ja lahuse saastumise vältimiseks tuleb jälgida, et tilgutiga ei puudutata silmalauge, ümbritsevat piirkonda ega teisi pindu. Paluge patsiendil hoida pudel tihedalt suletuna, kui seda ei kasutata.

SIMBRINZA't võib kasutada samaaegselt teiste silmasisest rõhku alandavate lokaalsete silmaravimitega. Kui kasutatakse rohkem kui ühte lokaalset silmaravimit, tuleb erinevaid ravimeid manustada vähemalt 5-minutilise vahega.

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise planeeritud annusega. Annus ei tohi ületada ühte tilka kahjustatud silma(desse) kaks korda ööpäevas.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine(te), lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või sulfoonamiidide suhtes (vt lõik 4.4)

Patsiendid, kes saavad ravi monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega (vt lõik 4.5)

Patsiendid, kes kasutavad noradrenergilist ülekannet mõjutavaid antidepressante (nt tritsüklilised antidepressandid ja mianseriin) (vt lõik 4.5)

Raske neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.4)

Hüperkloremilise atsidoosiga patsiendid

Vastsündinud ja alla 2-aastased väikelapsed (vt lõik 4.4)

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ravimit ei tohi süstida. Patsiente tuleb juhendada, et SIMBRINZA't ei tohi alla neelata.

#### Okulaarsed toimed

SIMBRINZA't ei ole uuritud patsientidel, kellel on kitsanurga glaukoom ja neil patsientidel pole seda soovitatav kasutada.

Brinsolamiidi võimalikku toimet sarvkesta endoteeli funktsioonile ei ole uuritud kahjustatud sarvkestaga patsientidel (eriti neil, kellel on endoteeli rakkude vähesus). Puuduvad uuringud kontaktläätsi kandvate brinsolamiidi kasutavate patsientide kohta, mistõttu on soovitatav neid patsiente hoolikalt jälgida, sest karboanhüdraasi inhibiitorid võivad mõjutada sarvkesta veesisaldust ja kontaktläätsede kandmine võib suurendada riski sarvkesta kahjustuseks. Kahjustatud sarvkestaga, nt diabeeti põdevaid või sarvkesta düstroofiaga patsiente, on soovitatav hoolikalt jälgida. Kontaktläätsede kandmise ajal võib SIMBRINZA't kasutada hoolika jälgimise korral (vt allpool lõik „Bensalkooniumkloriid“).

Brimonidiintartraat võib silmades põhjustada allergilist reaktsiooni. Allergiliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi katkestada. Brimonidiintartraadi kasutamisel on täheldatud silmade hilist tüüpi ülitundlikkust, millest mõned on teadete kohaselt seostatavad silmasisese rõhu tõusuga.

Võimalikke toimeid pärast SIMBRINZA'ga ravi lõpetamist ei ole uuritud. Kuigi SIMBRINZA silmasisest rõhku alandava toime kestust pole uuritud, peaks brinsolamiidi silmasisest rõhku alandav toime püsima 5...7 päeva. Brimonidiini silmasisest rõhku alandav toime võib püsida kauem.

#### Süsteemsed toimed

SIMBRINZA sisaldab karboanhüdraasi sulfoonamiidi inhibiitorit brinsolamiidi, mis ka lokaalse manustamise korral imendub süsteemselt. Lokaalse manustamise korral võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimed, mis sulfoonamiidide kasutamise puhul. Raskete kõrvaltoimete või ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine katkestada.

#### Südame häired

SIMBRINZA manustamise järgselt täheldati mõnedel patsientidel vähest vererõhu langust.

Antihüpertensiivsete ravimite ja/või südameglükosiidide samaaegsel SIMBRINZA'ga kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust patsientidel, kellel on raske või ebastabiilne ja ravile allumatu kardiovaskulaarne haigus (vt lõik 4.5).

SIMBRINZA't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on depressioon, tserebraalne- või koronaarne puudulikkus, Raynaud' sündroom, ortostaatiline hüpotensioon või oblitereeriv trombangiit.

#### Happe-aluse tasakaalu häired

Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite kasutamisel on esinenud happe-aluse tasakaalu häireid. SIMBRINZA sisaldab karboanhüdraasi sulfoonamiidi inhibiitorit brinsolamiidi, mis ka lokaalse manustamise korral imendub süsteemselt. Lokaalse manustamise korral võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimed (s.o happe-aluse häired), mis suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite puhul (vt lõik 4.5).

Neerukahjustuse riskiga patsientidel tuleb seda ravimit metaboolse atsidoosi võimaliku tekkeriski tõttu kasutada ettevaatusega. SIMBRINZA on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Maksakahjustus

SIMBRINZA't ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb ravimit nendel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

#### Vaimne erksus

Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite kasutamine võib olla takistuseks vaimset erksust ja/või koordineerimise nõudvate tegevuste puhul eakatel inimestel. SIMBRINZA imendub süsteemselt ja seetõttu võib eelpool nimetatud ilmned ka lokaalse manustamise korral (vt lõik 4.7).

#### Bensalkooniumkloriid

SIMBRINZA sisaldab bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada ärritust silmas ja muuta pehmete kontaktläätsede värvi. Kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida. Patsiente tuleb juhendada, et SIMBRINZA manustamise ajaks tuleb kontaktläätsed silmast ära võtta ja enne tagasi panekut oodata vähemalt 15 minutit.

Bensalkooniumkloriidi kasutamisel on täheldatud punktkeratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat. Sageas või pikaajalise kasutamise korral on vajalik hoolikas jälgimine.

#### Lapsed

SIMBRINZA ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel ja noorukitel vanuses 2 kuni 17 aastat. Juhtudel, mil brimonidiini on kasutatud osana kongenitaalse glaukoomi raviks, on brimonidiini saavatel vastsündinutel ja väikelastel täheldatud brimonidiini üleannustamise sümptomeid (sh teadvuse kadu, hüpotensioon, hüpotoonia, bradükardia, hüpothermia, tsüanoos ja apnoe). Seetõttu on SIMBRINZA alla 2-aastastel lastel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Võimalike kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete tõttu ei ole SIMBRINZA kasutamine soovitatav 2-aastastel ja vanematel lastel (eelkõige neil, kes on 2...7-aastased ja/või kehakaaluga  $\leq 20$  kg) (vt lõik 4.9).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Spetsiaalseid koostoimeuuringuid ei ole SIMBRINZA'ga läbi viidud.

SIMBRINZA on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega või noradrenergilist ülekannet mõjutavate antidepressantidega (nt tritsüklilised antidepressandid ja mianseriin) (vt lõik 4.3). Tritsüklilised antidepressandid võivad vähendada SIMBRINZA silmasisest rõhku alandavat toimet.

Ettevaatus on soovitatav koos kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (nt alkohol, barbituraadid, opiaadid, rahustid või anesteetikumid) kasutamisel, potentsiaalse aditiivse või tugevdatud toime tekke tõttu.

Puuduvad andmed katehoolamiinide hulga kohta veres pärast SIMBRINZA manustamist. Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kes kasutavad ravimeid, mis võivad mõjutada veres ringlevate amiinide (nt klorpromasiin, metüülfenidaat, reserpiin, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid) metabolismi ja imendumist.

Alfa-adrenergilised agonistid (nt brimonidiintartraat) klassina võivad vähendada südame löögisagedust ja vererõhku. SIMBRINZA manustamise järgselt täheldati mõnedel patsientidel vähest vererõhu langust. Ettevaatus on soovitatav antihüpertensiivsete ravimite ja/või südameglükosiidide samaaegsel kasutamisel koos SIMBRINZA'ga.

Alustades samaaegset ravi (või muutes annust) süsteemsete ravimpreparaatidega (sõltumata ravimvormist), on soovitatav ettevaatus, kuna see võib põhjustada koostoimeid alfa-adrenergiliste agonistidega või häirida nende toimet, s.o adrenoretseptori agonistid või antagonistid (nt isoprenaliin, prasosiin).

Brinsolamiid on karboanhüdraasi inhibiitor, mis ka lokaalse manustamise korral imendub süsteemselt. Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite kasutamisel on teatatud happe-aluse tasakaalu häiretest. SIMBRINZA't saavate patsientide puhul tuleb arvestata koostoimete võimalusega.

Suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite ja lokaalse brinsolamiidi kasutamisel võib karboanhüdraasi inhibiitorite teadaolev süsteemne toime tugevneda. SIMBRINZA ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Tsütokroom P-450 isosüümid, mis vastutavad brinsolamiidi metabolismi eest, on CYP3A4 (peamine), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. Eeldatakse, et CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, klotrimasool, ritonaviir ja troleandomütsiin inhibeerivad brinsolamiidi metabolismi CYP3A4 kaudu. CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel on soovitatav ettevaatus. Siiski on brinsolamiidi kumuleerumine organismis ebatõenäoline, sest ravimi põhiline eritumine toimub neerude kaudu. Brinsolamiid ei ole tsütokroom P-450 isosüümide inhibiitor.

#### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

SIMBRINZA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Süsteemsel manustamisel oli brinsolamiid teratogeenne rottidel, kuid mitte küülikutel. Loomkatsetes suukaudse brimonidiiniga ei näita otsest kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Loomkatsetes läbis brimonidiin platsentat ja jõudis piiratud ulatuses loote vereringesse. SIMBRINZA't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas lokaalselt manustatav SIMBRINZA eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et suukaudsel manustamisel eritub brinsolamiid vähesel määral rinnapiima. Suukaudselt manustatav brimonidiin eritub rinnapiima. SIMBRINZA't ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

##### Fertiilsus

Mittekliinilised andmed ei näita brinsolamiidi ega brimonidiini mõju fertiilsusele. Andmed SIMBRINZA lokaalse silmasisese manustamise toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

#### **4.7 Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

SIMBRINZA'l on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

SIMBRINZA võib põhjustada pearinglust, väsimust ja/või uimasust, mis võib pärssida autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Ajutine nägemise hägustumine või muud nägemishäired võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui ravimi manustamisel ilmneb nägemise hägustumine, peab patsient enne auto juhtimist või masinate käsitlemist ootama sümptomite möödumiseni.

Suukaudsed karboanhüdraasi inhibiitorid võivad eakatel patsientidel olla takistuseks vaimset erksust ja/või koordineerimise nõudvate tegevuste puhul (vt lõik 4.4).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaks korda ööpäevas manustatava SIMBRINZA kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks silmade hüperemia ja silmade allergilised reaktsioonid, mis ilmsid ligikaudu 6...7% patsientidest, ning düsgeusia (kibe või ebatavaline maitse suus pärast ravimi manustamist), mis ilmses ligikaudu 3% patsientidest. SIMBRINZA ohutusprofiil oli sarnane üksikkomponentide omale (brinsolamiid 10 mg/ml ja brimonidiin 2 mg/ml).

### Kõrvaltoimete koondtabel

Kaks korda ööpäevas manustatava SIMBRINZA kliinilistes uuringutes ning üksikkomponentide brinsolamiidi ja brimonidiini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus teatati järgnevatest kõrvaltoimetest, mis on klassifitseeritud järgmiste põhimõtete alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt: nasofarüngiit <sup>2</sup> , farüngiit <sup>2</sup> , sinusiit <sup>2</sup> Teadmata: riniit <sup>2</sup>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt: erütrotsüütide arvu vähenemine <sup>2</sup> , vere kloorisisalduse suurenemine <sup>2</sup>
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkus <sup>3</sup>
Pühhaatrilised häired	Aeg-ajalt: apaatia <sup>2</sup> , depressioon <sup>2,3</sup> , meeleolu langus <sup>2</sup> , unetus <sup>1</sup> , libiido vähenemine <sup>2</sup> , luupainajad <sup>2</sup> , närvilisus <sup>2</sup>
Närvisüsteemi häired	Sage: somnolentsus <sup>1</sup> , pearinglus <sup>3</sup> , düsgeusia <sup>1</sup> Aeg-ajalt: peavalu <sup>1</sup> , motoorne düsfunktsioon <sup>2</sup> , amneesia <sup>2</sup> , mälu kahjustus <sup>2</sup> , paresteesia <sup>2</sup> Väga harv: sünnikoop <sup>3</sup> Teadmata: treemor <sup>2</sup> , hüpoesteesia <sup>2</sup> , ageusia <sup>2</sup>
Silma kahjustused	Sage: silmaallergia <sup>1</sup> , keratiit <sup>1</sup> , silmavalu <sup>1</sup> , ebamugavustunne silmas <sup>1</sup> , hägune nägemine <sup>1</sup> , nägemishäired <sup>3</sup> , silma hüperemia <sup>1</sup> , konjunktiiv kahvatumine <sup>3</sup> Aeg-ajalt: sarvkesta erosioon <sup>1</sup> , sarvkesta turse <sup>2</sup> , blefariit <sup>1</sup> , sarvkesta ladestused (deposiitsilm) <sup>1</sup> , konjunktiiv kahjustus (papillid) <sup>1</sup> , fotofobia <sup>1</sup> , fotopsia <sup>2</sup> , silmade turse <sup>2</sup> , silmalaugude turse <sup>1</sup> , konjunktiiv turse <sup>1</sup> , silmade kuivus <sup>1</sup> , eritis silmast <sup>1</sup> , nägemisteravuse langus <sup>2</sup> , pisaravoolu suurenemine <sup>1</sup> , pterüügeum <sup>2</sup> , silmalau erüteem <sup>1</sup> , meibomiit <sup>2</sup> , diploopia <sup>2</sup> , helkimine <sup>2</sup> , silma hüpoesteesia <sup>2</sup> , skleera pigmentatsioon <sup>2</sup> , subkonjunktiivaalne tsüst <sup>2</sup> , ebanormaalsed aistingud silmas <sup>1</sup> , astenopia <sup>1</sup> Väga harv: uveit <sup>3</sup> , mioos <sup>3</sup> Teadmata: nägemishäired <sup>2</sup> , madaroos <sup>2</sup>
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt: vertiigo <sup>1</sup> , tinnitus <sup>2</sup>
Südame häired	Aeg-ajalt: kardiorespiatoorne distress <sup>2</sup> , stenokardia <sup>2</sup> , arütmia <sup>3</sup> , südamepekslemine <sup>2,3</sup> , ebaregulaarne südamerütm <sup>2</sup> , bradükardia <sup>2,3</sup> , tahhükardia <sup>3</sup>
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt: hüpotensioon <sup>1</sup> Väga harv: hüpertensioon <sup>3</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt: düspnoe <sup>2</sup> , bronhide hüperaktiivsus <sup>2</sup> , farüngolarüngeaalne valu <sup>2</sup> , kurgu kuivus <sup>1</sup> , kõha <sup>2</sup> , epistaksis <sup>2</sup> , ülemiste hingamisteede turse <sup>2</sup> , ninakinnisus <sup>1</sup> , vesine nohu <sup>2</sup> , kurgu ärritus <sup>2</sup> , nina kuivus <sup>1</sup> , postnasaalne eritis <sup>1</sup> , aevastamine <sup>2</sup> Teadmata: astma <sup>2</sup>
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt: suu kuivus <sup>1</sup> Aeg-ajalt: düspepsia <sup>1</sup> , ösofagiit <sup>2</sup> , ebamugavustunne kõhus <sup>1</sup> , kõhulahtisus <sup>2</sup> , oksendamine <sup>2</sup> , iiveldus <sup>2</sup> , sage roojamine <sup>2</sup> , flatulents <sup>2</sup> , suu hüpesteesia <sup>2</sup> , suu paresteesia <sup>1</sup>

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Maksa- ja sapiteede häired	Teadmata: kõrvalekalded maksafunktsioonide testides <sup>2</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt: kontaktdermatiit <sup>1</sup> , urtikaaria <sup>2</sup> , lööve <sup>2</sup> , makulopapulloosne lööve <sup>2</sup> , generaliseerunud kihelus <sup>2</sup> , alopeetsia <sup>2</sup> , pingul nahk <sup>2</sup> Teadmata: näo turse <sup>3</sup> , dermatiit <sup>2,3</sup> , erüteem <sup>2,3</sup>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt: seljavalu <sup>2</sup> , lihasspasmid <sup>2</sup> , lihasvalu <sup>2</sup> Teadmata: liigesvalu <sup>2</sup> , valu jäsemetes <sup>2</sup>
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt: neeruvähe <sup>2</sup> Teadmata: pollakisuuria <sup>2</sup>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: erektsioonihäired <sup>2</sup>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt: valu <sup>2</sup> , ebamugavustunne rindkeres <sup>2</sup> , ebanormaalne enesetunne <sup>2</sup> , närviline olek <sup>2</sup> , ärrituvus <sup>2</sup> , ravimijääd <sup>1</sup> Teadmata: valu rinnus <sup>2</sup> , perifeerne turse <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Simbrinza manustamisel täheldatud kõrvaltoime

<sup>2</sup> brinsolamiidi monoterapias täheldatud täiendav kõrvaltoime

<sup>3</sup> brimonidiini monoterapias täheldatud täiendav kõrvaltoime

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

SIMBRINZA kasutamisega seotud kõige sagedasem süsteemne kõrvaltoime oli düsgeusia (3,4%). Tõenäoliselt on selle põhjuseks silmatilkade sattumine nina-pisarakanali kaudu ninaneelu ning on peamiselt põhjustatud SIMBRINZA toimeainest brinsolamiidist. Selle kõrvaltoime esinemist vähendab nina-pisarakanali tõkestamine või silmalaua kerge sulgemine pärast ravimi manustamist (vt lõik 4.2).

SIMBRINZA sisaldab brinsolamiidi, mis on karboanhüdraasi sulfoonamiidi inhibiitor ja imendub süsteemselt. Üldiselt seostatakse süsteemsete karboanhüdraasi inhibiitoritega seedetrakti, närvisüsteemi, hematoloogilisi, neerude ja metaboolseid kõrvaltoimeid. Lokaalse manustamise korral võivad esineda sama tüüpi kõrvaltoimed, mis suukaudsete karboanhüdraaside inhibiitorite puhul.

SIMBRINZA toimeaine brimonidiiniga on sagedamini seotud kõrvaltoimeteks allergilise reaktsiooni teke silmades, väsimus ja/või uimasus ning suu kuivus. Brimonidiini kasutamist on seostatud vähese vererõhu langusega. Mõnedel SIMBRINZA't saanud patsientidel esines sarnane vererõhu langus kui ainult brimonidiini monoterapias saanud patsientidel.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

SIMBRINZA üleannustamise korral peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav. Patsiendi hingamisteed tuleb lahti hoida.

Brinsolamiid kui SIMBRINZA koostisosa võib põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid, atsidoosi ja on võimalus närvisüsteemiga seotud toimete tekkeks. Jälgida tuleb seerumi elektrolüütide (eriti kaaliumi) taset ja vere pH-d.

Brimonidiini juhusliku allaneelamise kohta täiskasvanutel on väga vähe teavet. Ainus kõrvaltoime, millest seni on teatatud, on hüpotensioon. Teadete kohaselt järgnes hüpotensiivsele episoodile tagasilöögi-hüpertensioon.

Teiste alfa-2-agonistide suukaudse üleannustamise korral on teatatud sümptomitest nagu hüpotensioon, asteenia, oksendamine, letargia, sedatsioon, bradükardia, südame rütmihäired, mioos, apnoe, hüpotoonia, hüpotermia, respiratoorne depressioon ja krampid.

## Lapsed

On teatatud SIMBRINZA toimeaine brimonidiini tahtmatu allaneelamise korral tekkinud rasketest kõrvaltoimetest lastel. Nendel juhtudel tekkisid kesknärvisüsteemi pärssumise nähud, tüüpiliselt ajutine kooma või madal teadvuse tase, letargia, somnolentsus, hüpotoonia, bradükardia, hüpotermia, kahvatus, respiratoorne depressioon ja apnoe, ning nad vajasisid intensiivravi ja vajadusel intubeerimist. Kõikidel juhtudel teatati täielikust tervenemisest, enamasti 6...24 tunni jooksul.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid; ATC-kood: S01EC54

#### Toimemehhanism

SIMBRINZA sisaldab kahte toimeainet: brinsolamiidi ja brimonidiintartraati. Need kaks komponenti langetavad silmasisest rõhku avatudnurga glaukoomi ja okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, vähendades vesivedeliku moodustumist silma tsiliaarprotsessides. Kuigi nii brinsolamiid kui ka brimonidiin langetavad silmasisest rõhku vähendades vesivedeliku moodustumist, on nende toimemehhanismid erinevad.

Brinsolamiid toimib inhibeerides ensüümi karboanhüdraas (CA-II) tsiliaarepiteelis, mis aeglustab bikarbonaatioonide moodustumist ning naatriumi ja vedelike transporti läbi tsiliaarepiteeli. Selle tulemusena väheneb vesivedeliku moodustumine. Brimonidiin on alfa-2 adrenergiliste retseptorite agonist, mis inhibeerib ensüümi adenülaattsüklaasi ja pärsib cAMP-st sõltuva vesivedeliku moodustumist. Lisaks sellele suurendab brimonidiin uveoskleraalsel äravoolu.

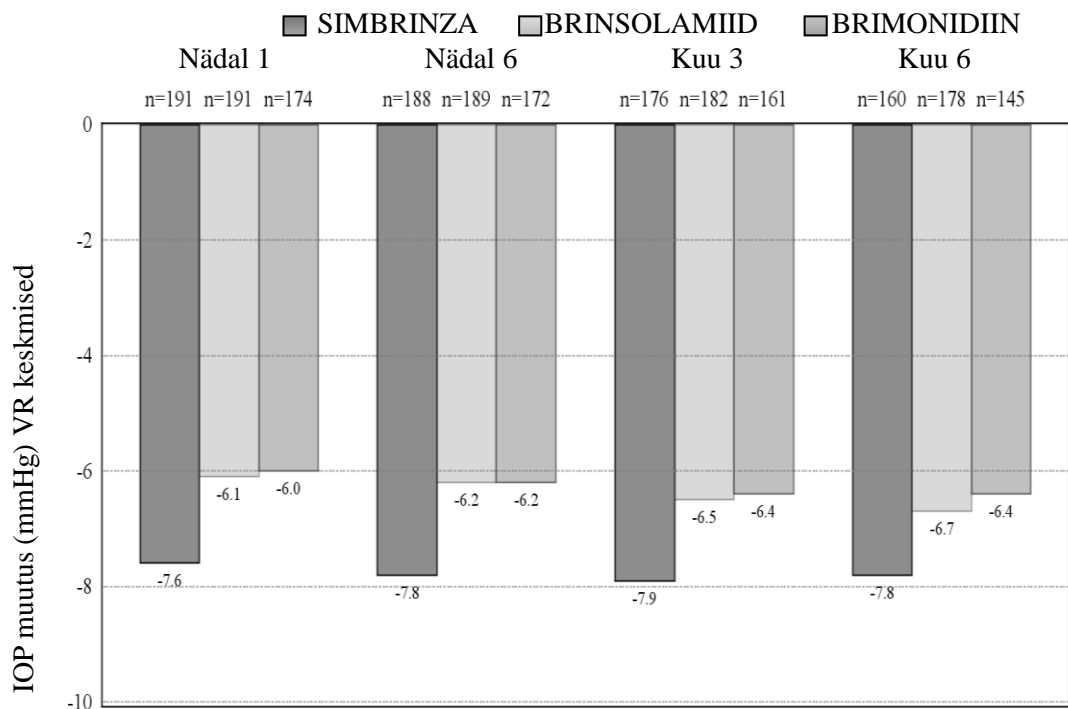
#### Farmakodünaamilised omadused

##### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

6-kuulises kontrollitud, toimeainete ühise toime kliinilises uuringus, kus osales 560 avatudnurga glaukoomi (sh pseudoekfoliatsiooni või pigmentdispersiooni komponent) ja/või okulaarse hüpertensiooniga patsienti, kes olid uurija arvates monoterapia või mitmete silmasisest rõhku langetavate ravimitega ebapiisavalt ravitud, ning kelle keskmine ööpäevane silmasisese rõhu algväärtus oli 26 mmHg, langetas SIMBRINZA kaks korda ööpäevas manustatuna silmasisest rõhku ligikaudu 8 mmHg võrra. Kaks korda ööpäevas manustatava SIMBRINZA puhul täheldati statistiliselt suuremat keskmise ööpäevase silmasisese rõhu langust võrreldes 10 mg/ml brinsolamiidi või 2 mg/ml brimonidiiniga kõikide uuringuviiside ajal (joonis 1).



Joonis 1. Keskmise<sup>a</sup> ööpäevase (09:00, + 2 tundi, + 7 tundi) silmasisese rõhu muutus algväärtusest (mmHg) – toimeainete ühise toime kliiniline uuring  
Silmasisese rõhu muutus (mmHg) vähimruutude keskmised



<sup>a</sup>Vähimruutude keskmised, mis on saadud statistilisest mudelist, mis hõlmab uuringukeskust, silmasisese rõhu algväärtust kell 09:00 ja korrelatiivseid silmasisese rõhu mõõtmisi patsiendi kohta.

Kõik erinevused (SIMBRINZA versus üksikkomponendid) olid statistiliselt olulised (p=0,0001 või väiksem).

Keskmise silmasisese rõhu langus võrreldes algväärtusega oli SIMBRINZA'ga igas ajapunktis ja igal visiidil suurem (6 kuni 9 mmHg) kui monoterapia korral ainult brinsolamiidi (5...7 mmHg) või ainult brimonidiiniga (4...7 mmHg). Keskmine protsentuaalne silmasisese rõhu langus võrreldes algväärtusega oli SIMBRINZA't kasutades 23% kuni 34%. Patsientide protsent, kelle silmasisene rõhk oli vähem kui 18 mmHg, oli SIMBRINZA rühmas suurem kui brinsolamiidi rühmas (9 hindamiskorral 12st 6. kuul) ja brimonidiini rühmas (kõigil 12 hindamiskorral 6. kuul). Ajapunktis +2 h (aeg, mis vastab hommikusele efektiivsuse tippväärtusele) 3. kuu efektiivsusvisiidil olid patsientide, kelle silmasisene rõhk oli väiksem kui 18 mmHg, vastavad protsendid 61,7% SIMBRINZA rühmas, 40,1% brinsolamiidi rühmas ja 40,0% brimonidiini rühmas.

6-kuulises kontrollitud samaväärsuse kliinilises uuringus, kus osales 890 avatudnurga glaukoomi (sh pseudoeksfoliatsiooni või pigmentdispersiooni komponent) ja/või okulaarse hüpertensiooniga patsienti, kes uurija arvates olid monoterapia või mitmete silmasisest rõhku langetavate ravimitega ebapiisavalt ravitud, ning kelle keskmine ööpäevane silmasisese rõhu algväärtus oli 26 kuni 27 mmHg, tõestati igas ajapunktis ja igal uuringuviisiidil SIMBRINZA samaväärsust keskmise ööpäevase silmasisese rõhu langetamisel võrreldes samaaegselt manustatava 10 mg/ml brinsolamiidi + 2 mg/ml brimonidiiniga (tabel 1).

Tabel 1. Keskmise ööpäevase silmasisese rõhu (mmHg) muutus algväärtusest – samaväärsusuuring

Visiit	SIMBRINZA Keskmine <sup>a</sup>	Brinsolamiid + brimonidiin Keskmine <sup>a</sup>	Erinevus Keskmine <sup>a</sup> (95% usaldusvahemik)
2. nädal	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
6. nädal	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
3. kuu	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)

6. kuu	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)
--------	--------------	--------------	-----------------

<sup>a</sup>Vähimruutude keskmised, mis on saadud statistilisest mudelist, mis hõlmab uuringukeskust, silmasisese rõhu algväärtust kell 09:00 ja korrelatiivseid silmasisese rõhu mõõtmisi patsiendi kohta.

Keskmise silmasisese rõhu langus SIMBRINZA'ga või samaaegselt manustatavate üksikkomponentidega oli igas ajapunktis ja igal visiidil sarnane (7...10 mmHg). Keskmine protsentuaalne silmasisese rõhu langus võrreldes algväärtusega oli SIMBRINZA't kasutades 25% kuni 37%. Patsientide protsent, kelle silmasisene rõhk oli vähem kui 18 mmHg, oli SIMBRINZA ja brinsolamiid + brimonidiini rühmas sarnane igal uuringuviisil ja samas ajapunktis kuni 6. kuuni. Ajapunktis +2 h (aeg, mis vastab hommikusele efektiivsuse tippväärtusele) 3. kuu efektiivsusvisiidil olid patsientidel, kelle silmasisene rõhk oli vähem kui 18 mmHg, vastavad protsendid 65,6% SIMBRINZA rühmas ja 63,7% brinsolamiid + brimonidiini rühmas.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama SIMBRINZA'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Lokaalse okulaarse manustamise järel imendub brinsolamiid läbi sarvkesta. Aine imendub ka süsteemsesse vereringesse, kus see seondub tugevalt karboanhüdraasiga ja akumuleerub erütrotsüütides (RBC). Plasmakontsentratsioonid on väga madalad. Eliminatsiooni poolväärtusaeg täisverest on inimestel pikenenud (>100 päeva) tänu seonduvusele erütrotsüütide ensüümi karboanhüdraasiga.

Lokaalse manustamise järel imendub brimonidiin kiiresti silma. Küülikutel saavutati maksimaalsed kontsentratsioonid enamikel juhtudel vähem kui tunniga. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid inimestel on <1 ng/ml ja need saavutatakse vähem kui tunniga. Poolväärtusajaga, mis on ligikaudu 2...3 tundi, plasmakontsentratsioonid langevad. Pikaajalise manustamise korral akumulatsiooni ei kaasne.

Kliinilises uuringus, kus võrreldi kaks või kolm korda ööpäevas lokaalselt manustatava SIMBRINZA süsteemset farmakokineetikat eraldi manustatava brinsolamiidi ja brimonidiiniga, kasutades kahte sama annustamisskeemi, oli kombinatsioonravimi ja eraldi manustatava brinsolamiidi puhul brinsolamiidi ja N-desetüülbrinsolamiidi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetika täisveres sarnane. Samuti oli kombinatsioonravimis sisalduva brimonidiini tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetika plasmas sarnane eraldi manustatava brimonidiini farmakokineetikaga, välja arvatud kaks korda ööpäevas manustatava SIMBRINZA ravirühmas, kus keskmine AUC<sub>0-12 tundi</sub> oli ligikaudu 25% võrra madalam kui kaks korda päevas eraldi manustatava brimonidiini ravirühmas.

### Jaotumine

Küülikutega tehtud uuringud näitasid, et pärast lokaalset manustamist on maksimaalsed brinsolamiidi kontsentratsioonid silma eesmise osa kudedes nagu sarvkestas, sidekestas, vesivedelikus ning iirises/tsiliaarkehas. Retensioon silmakudedes on pikem tulenevalt seondumisest karboanhüdraasiga. Brinsolamiid seondub mõõdukalt (ligikaudu 60%) inimese plasmavalkudega.

Brimonidiin on melaniini siduvate omadustega ja seetõttu on afiinne pigmenti sisaldavate silma kudede suhtes, eelkõige iirise/tsiliaarkeha suhtes.

Kliinilised ja mittekliinilised ohutusandmed aga näitavad, et see on pikaajalise manustamise korral hästi talutav ja ohutu.

### Biotransformatsioon

Brinsolamiid metaboliseerub maksa tsütokroom P450 isoen süümide abil (eelkõige CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9). Põhimetaboliit on N-desetüülbrinsolamiid, millele järgnevad N-desmetoksüpropüül- ja O-desmetüülmetaboliidid ning N-propioonhappe analoog, mis moodustub O-desmetüül-brinsolamiidi N-propüül-külghela oksüdatsioonil. Brinsolamiid ja N-desetüülbrinsolamiid ei pärsi tsütokroom P450 isoen süüme kontsentratsioonides, mis on vähemalt 100 korda kõrgemad maksimaalsetest süsteemsetest tasemetest.

Brimonidiin metaboliseerub ulatuslikult maksa aldehüüdoksüdaasi vahendusel, kusjuures põhimetaboliitidena moodustuvad 2-oksobrimonidiin, 3-oksobrimonidiin ja 2,3-dioksobrimonidiin. Samuti on täheldatud imidasoliiniringi oksüdatiivset lõhustumist 5-bromo-6-guanidinokvinoksaliiniks.

#### Eritumine

Brinsolamiid eritub peamiselt uriiniga muutmatul kujul. Inimestel moodustas manustatud annusest uriini brinsolamiid 60% ja N-desetüülbrinsolamiid 6% . Rottidel tehtud uuringud näitasid mõningast (ligikaudu 30%) eritumist sapiga, peamiselt metaboliitidena.

Brimonidiin eritub peamiselt uriiniga metaboliitidena. Rottidel ja ahvidel eritus metaboliitidena uriiniga 60% kuni 75% suukaudsest või intravenoossest annusest.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Küllastuva seondumise tõttu karboanhüdraasiga täisveres ja erinevates kudedes on brinsolamiidi farmakokineetika oma olemuselt mittelineaarne. Tasakaalukontsentratsiooni faasis ei suurene ekspositsioon proportsionaalselt annusega.

Seevastu brimonidiini farmakokineetika on terapeutilise annuse vahemikus lineaarne.

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

SIMBRINZA on ette nähtud lokaalseks kasutamiseks silmas. Silmasisese ekspositsiooni hindamine ei ole efektiivsetes annustes võimalik. Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed silmasisese rõhu langetamisel ei ole kindlaks tehtud.

#### Patsientide erirühmad

Uuringuid vanuse, rassi ja neeru- või maksakahjustuse mõju kindlakstegemiseks ei ole SIMBRINZA'ga läbi viidud. Uuring brinsolamiidi kasutamise kohta jaapanlastel ja mittejaapanlastel näitas sarnast süsteemset farmakokineetikat mõlemal rühmal. Uuring brinsolamiidi kasutamise kohta neerukahjustuse korral näitas 1,6- kuni 2,8-kordset brinsolamiidi ja N-desetüülbrinsolamiidi süsteemse ekspositsiooni suurenemist mõõduka neerukahjustusega isikutel võrreldes tervete isikutega. Aine tasakaalukontsentratsiooni suurenemine erütrotsüütides ei langetanud karboanhüdraasi aktiivsust tasemeni, mida seostatakse süsteemsete kõrvaltoimetega. Sellegipoolest ei soovitata kombinatsioonravimit kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/minutis).

Brimonidiini  $C_{max}$ , AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg on eakatel (> 65-aastased) ja noortel täiskasvanutel sarnased. Neeru- ja maksakahjustuse mõju brimonidiini süsteemsele farmakokineetikale hinnatud ei ole. Arvestades seda, et pärast lokaalset silmasisest manustamist on brimonidiini süsteemne ekspositsioon madal, eeldatakse, et muutused plasmakontsentratsioonides ei ole kliiniliselt olulised.

#### Lapsed

Brinsolamiidi ja brimonidiini (eraldi või koos manustatuna) süsteemset farmakokineetikat ei ole lastel uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Brinsolamiid

Brinsolamiidi farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis viitab nende leidude väheolulisusele kliinilises praktikas. Küülikutel ei näidanud brinsolamiidi suukaudsed, emasloomale toksilised annused kuni 6 mg/kg/päevas (261-kordne soovitatav kliiniline päevane annus 23 µg/kg/päevas), mingit mõju loote arengule. Rottidel oli annusega 18 mg/kg/päevas (783-kordne soovitatav kliiniline ööpäevane annus), aga mitte 6 mg/kg/päevas, tulemuseks kolju ja sternumi kergelt vähenenud luustumise loodetel. Neid leide seostati metaboolse atsidoosiga, millega kaasnes emaslooma negatiivne kaaluüve ja loote kaalulangus. Annusest sõltuvat loote kaalulangust täheldati ka poegadel, kui emasloom oli saanud

brinsolamiidi annuses 2...18 mg/kg/päevas. Imetamise ajal ei ilmnenud järglastel kõrvaltoimeid, kui annus oli 5 mg/kg/päevas.

### Brimonidiin

Brinsolamiidi farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse tavapärased mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Bensalkooniumkloriid

Propüleenglükool

Karbomeer 974P

Boorhape

Mannitool

Naatriumkloriid

Tüloksapool

Vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

4 nädalat pärast esmast avamist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

8 ml ümar madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudel LDPE tilguti ning valge polüpropüleenist keeratava korgiga (Drop-Tainer), mis sisaldab 5 ml suspensiooni.

Karp sisaldab 1 või 3 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi müügil olla.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novartis Europharm Limited (Ühendkuningriik)

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Ühendkuningriik

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/14/933/001-002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
BE-2870 Puurs  
Belgium

või

Alcon Cusí, S.A.,  
Camil Fabra 58,  
08320 El Masnou,  
Barcelona,  
Hispaania

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama esimese perioodilise ohutusaruande selle toote kohta 6 kuu jooksul pärast müügiloa omistamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP 5 ml PUDELILE

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmatilgad, suspensioon  
brinsolamiid/brimonidiintartraat

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 2 mg brimonidiintartraati

#### 3. ABIAINED

Bensalkooniumkloriid, propüleenglükool, karbomeer 974P, boorhape, mannitool, naatriumkloriid, tüloksapool, vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja puhastatud vesi.

[Detailne info pakendi infolehes](#)

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Silmatilgad, suspensioon

1 x 5 ml

3 x 5 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist loksutada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Okulaarne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:  
Visata ära 4 nädalat pärast esmast avamist.  
Avatud:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited (Ühendkuningriik)  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

simbrinza

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmatilgad, suspensioon  
brinsolamiid/brimonidiintartraat

Okulaarne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmatilgad, suspensioon Brinsolamiid/brimonidiintartraat

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab teie jaoks vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, optometristi (silmaarsti) või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, optometristi (silmaarsti) või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida käesolevas infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on SIMBRINZA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne SIMBRINZA kasutamist
3. Kuidas SIMBRINZA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SIMBRINZA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on SIMBRINZA ja milleks seda kasutatakse

SIMBRINZA sisaldab kahte toimeainet, brinsolamiidi ja brimonidiintartaati. Brinsolamiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „karboanhüdraasi inhibiitoriteks“ ja brimonidiintartaat kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „alfa-2-adrenergiliste retseptorite agonistideks“. Mõlemad toimeained langetavad silmasisest rõhku.

SIMBRINZA't kasutatakse silmasisese rõhu langetamiseks täiskasvanud patsientidel (vanemad kui 18 aastased), kellel on silmahaigus, mis on tuntud kui glaukoom või okulaarne hüpertensioon ja kelle silmade siserõhk ei ole piisavalt kontrollitav ainult ühe ravimiga.

#### 2. Mida on vaja teada enne SIMBRINZA kasutamist

##### Ärge kasutage SIMBRINZA't:

- kui olete brinsolamiidi, brimonidiintartraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui olete allergiline sulfoonamiidide suhtes (näiteks kuuluvad siia suhkurtõve ja infektsioonide ravimid, samuti diureetikumid (vee väljutajad))
- kui kasutate monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoreid (näiteks kuuluvad siia depressiooni või Parkinsoni tõve ravimid) või teatud muid depressiooniravimeid
- kui teil on rasked neerutalitluse häired
- kui teie veri on liiga happeline (seisund, mida nimetatakse hüperkloreemiliseks atsidoosiks)
- imikutel ja alla 2-aastastel väikelastel

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne SIMBRINZA kasutamist pidage nõu oma arsti, optometristi (optiku) või apteekriga, kui teil on hetkel või on varem olnud:

- maksaprobleemid
- kitsanurga glaukoomist tingitud kõrge silmasisene rõhk
- kuivad silmad või probleemid silma sarvkestaga

- südame pärgarterite haigus (sümptomite hulka võivad kuuluda valu või pitsitustunne rinnus, hingeldus või lämbumistunne), südamepuudulikkus, kõrge või madal vererõhk
- depressioon
- häirunud või halb verevarustus (nt Raynaud' tõbi või Raynaud' sündroom või aju verevarustuse häired)

Kui te kannate pehmeid kontaktläätsi, võtke need enne silmatilkade kasutamist silmast ära. (Vt lõik "Kontaktläätsede kandmine - SIMBRINZA sisaldab bensalkooniumkloriidi" allpool).

### **Lapsed ja noorukid**

SIMBRINZA't ei soovitata lastele ega alla 18-aastastele noorukitele. See on eriti oluline alla 2-aastaste laste puhul (vt ülal olevat lõiku "Ärge kasutage SIMBRINZA't"). SIMBRINZA't ei tohi kasutada lastel, kuna on oht tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 3).

### **Muud ravimid ja SIMBRINZA**

Teatage oma arstile, optometrile (optikule) või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

SIMBRINZA võib mõjutada teisi teie poolt võetavaid ravimeid ning teised ravimid võivad mõjutada SIMBRINZA't (sh teised glaukoomi raviks kasutatavad silmatilgad).

Teatage oma arstile, kui te võtate või kavatsete võtta järgmised ravimeid:

- vererõhku langetavad ravimid
- südameravimid, sh digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks)
- teised glaukoomiravimid, millega ravitakse ka „mäestikuhaigust“ (atsetasolamiid, metasolamiid ja dorsolamiid)
- ainevahetust mõjutavad ravimid, nagu kloorpromasiin, metüülfenidaat ja reserpiin
- viirusevastased, retroviirusevastased ravimid (ravimid, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuseviiruse (HIV) raviks) või antibiootikumid
- pärmseene- või seenevastased ravimid
- monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid või antidepressandid, kaasa arvatud amitriptüliin, nortriptüliin, klomipramiin, mianseriin, venlafaksiin ja duloksetiin
- anesteetikumid
- rahustid, opiaadid või barbituraadid
- või kui mõne teie kasutatava ravimi annust muudetakse

### **SIMBRINZA koos alkoholiga**

Kui tarbite regulaarselt alkoholi, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, optometri (optiku) või apteekriga. Alkohol võib SIMBRINZA't mõjutada.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, optometri (optiku) või apteekriga. Naistel, kes võivad rasestuda, soovitatakse ravi ajal SIMBRINZA'ga kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Raseduse ajal ei ole SIMBRINZA kasutamine soovitatav. Ärge kasutage SIMBRINZA't, välja arvatud juhul, kui see on teie arsti poolt selgelt näidustatud.

Imetamise ajal võib SIMBRINZA imenduda teie rinnapiima. Imetamise ajal ei ole SIMBRINZA kasutamine soovitatav.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võib juhtuda, et teie nägemine on vahetult pärast SIMBRINZA tilgutamist hägune või häiritud. SIMBRINZA võib mõnel patsiendil põhjustada ka pearinglust, uimasust või väsimust.

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid enne, kui sümptomid on taandunud.

## Kontaktläätsede kandmine - SIMBRINZA sisaldab bensalkooniumkloriidi

SIMBRINZA sisaldab säilitusainet (bensalkooniumkloriid), mis võib põhjustada silmade ärritust ja muuta pehmete **kontaktläätsede** värvi. Vältige ravimi kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega. Võtke kontaktläätsed enne SIMBRINZA kasutamist silmast ära ja oodake vähemalt 15 minutit pärast tilgutamist, enne kui need silma tagasi panete.

## 3. Kuidas SIMBRINZA't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, optometrist (optik) või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, optometrismi (optiku) või apteekriga.

Kasutage SIMBRINZA't ainult silma tilgutamiseks. Ärge neelake seda alla ega süstige.

**Soovitatav annus** on üks tilk haigesse silma või haigetesse silmadesse kaks korda päevas. Kasutage ravimit iga päev samal ajal.

## Kasutusjuhised

Enne pudeli avamist peske käed.



1



2

Enne kasutamist loksutage pudelit hoolikalt.

Keerake kork pudeliilt. Pärast korki eemaldamist eemaldage turvasulgur, kui see on lahti tulnud.

Pudelit avades või sulgedes ärge puudutage tilguti otsikut sõrmedega. Tilgad võivad saastuda.

Hoidke pudelit suunaga allapoole põidla ja sõrmede vahel.

Painutage pea taha.

Tõmmake puhta sõrmega silma alalaug eemale, kuni tekib „tasku“ silmalau ja silma vahele. Sinna tuleb ravimit tilgutada (joonis 1).

Viige pudeli otsik silmale lähemale. Vajadusel kasutage peeglit.

Ärge puudutage tilguti otsikuga silma, silmalaugu ega teisi pindu. Tilgad võivad saastuda.

Suruge kergelt pudelipõhjale, väljutades korraga ühe tilga SIMBRINZA't.

Ärge pigistage pudelit: see on disainitud nii, et kergest vajutusest põhjale piisab (joonis 2).

Pärast ravimi tilgutamist suruge sõrmega kergelt nina kõrvale silmanurka vähemalt 2 minuti jooksul, takistamaks ravimi jõudmist mujale organismi.

Kui peate tilgutama ravimit mõlemasse silma, korrake samu võtteid teisel silmal. Enne teisel silmal kasutamist ei ole vaja pudelit uuesti sulgeda ega loksutada. Sulgege pudel kindlalt korkiga kohe pärast ravimi kasutamist.

**Kui kasutate teisi silmatilku**, jätke ravimite manustamise vahele vähemalt 5-minutiline paus.

**Kui tilk läheb silmast mööda**, proovige uuesti.



### **Kui kasutate SIMBRINZA't rohkem kui ette nähtud**

Loputage silma sooja veega. Ärge tilgutage ravimit silma enne, kui on teie järgmise planeeritud annuse aeg.

Täiskasvanutel, kes brimonidiini sisaldavat ravimit kogemata alla neelasid, esines südame löögisageduse aeglustumist, vererõhu langust (millele võib järgneda vererõhu tõus), südamepuudulikkust, hingamisraskusi ja toimeid närvisüsteemile. Kui nii juhtub, pidage nõu oma arstiga.

Lastel, kes brimonidiini sisaldavat ravimit kogemata alla neelasid, on täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid. Sümptomite hulka kuuluvad unisus, uimasus, madal kehatemperatuur, kahvatus ja hingamisraskused. Selliste nähtude tekkimisel pöörduge kohe arsti poole.

SIMBRINZA kogemata allaneelamisel pöörduge viivitamatult arsti poole.

### **Kui unustate SIMBRINZA't kasutada**

Jätka ravi järgmise annusega, nagu planeeritud. Ärge tilgutage topeltannust unustatu tasategemiseks. Ärge kasutage rohkem kui üks tilk kahjustatud silma(de) kohta kaks korda päevas.

### **Kui lõpetate SIMBRINZA kasutamise**

Ärge lõpetage SIMBRINZA kasutamist ilma arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate SIMBRINZA kasutamise, pole rõhk silmas enam kontrolli all ning see võib põhjustada nägemise kaotuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, optomeetri (optiku) või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, lõpetage ravimi kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kuna need võivad olla ravimist põhjustatud reaktsiooni nähud. Allergiliste reaktsioonide sagedus ei ole teada (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

- Rasked nahareaktsioonid, sealhulgas lööve, punetus ja naha või silmade sügelus
- Hingamisraskused
- Valu rinnus, ebaregulaarne südamerütm

Kui tunnete suurt väsimust või pearinglust, pöörduge kohe oma arsti poole.

SIMBRINZA't ja teisi ainult brinsolamiidi või ainult brimonidiini sisaldavaid ravimeid kasutades on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni üht inimest 10st)**

- Toimed silmas: allergiline konjunktiviit (silmaallergia), silmapinna põletik, silmavalu, ebamugavustunne silmas, hägune või häiritud nägemine, silma punetus
- Üldised kõrvaltoimed: uimasus, pearinglus, halb maitse suus, suukuivus

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni üht inimest 100st)**

- Toimed silmas: silmapinna kahjustus koos rakkude hävimisega, silmalau põletik, ladestised silma pinnal, tundlikkus valgusele, silma turse ( sarvkesta või silmalau kahjustusest) , silmade kuivus, eritis silmast, vesised silmad, silmalau punetus, silmade ebataoline või vähenenud tundlikkus, silmade väsimus, nägemise halvenemine, kahekordne nägemine, tunne, et midagi on silmas

- Üldised kõrvaltoimed: vererõhu langus, valu rinnus, ebaregulaarne südametöö, aeglane või kiire südamerütm, südamepekslemine, unehäired (unetus), luupainajad, depressioon, üldine nõrkus, peavalu, pearinglus, närvilisus, ärrituvus, üldine halb enesetunne, mälu kaotus, hingeldus, astma, ninaverejooks, külmetushaiguse sümptomid, nina või kurgu kuivus, kurguvalu, kurgu ärritus, kõha, tilkuv nina, ninakinnisus, aevastamine, nina kõrvalkoobaste põletik, raskustunne rinnus, kumin kõrvas, seedeäired, gaasid või kõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, ebataoline tunne suus, allergiasümptomite ägenemine nahal, lööve, ebataolised aistingud nahal, juuste väljalangemine, üldine sügelus, vere kloorisisalduse tõus, vere punaliblede arvu vähenemine vereanalüüsi põhjal, valu, seljavalu, lihasvalu või spasmid, neeruvalu, mis avaldub alaselja piirkonnas, vähenenud libiido, seksuaalhäired meestel

#### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni üht inimest 10 000st)**

- Toimed silmas: pupilli ahenemine
- Üldised kõrvaltoimed: minestamine, vererõhu tõus

#### **Teadmata kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

- Toimed silmas: ripsmete kasvu aeglustumine
- Üldised kõrvaltoimed: värisemine, tundlikkushäired, maitsetundlikkuse kadu, kõrvalekalded maksafunktsioonide testides, näo turse, liigesevalu, sage urineerimine, valu rinnus, jäsemete turse.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, optometristi (optiku) või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida ei ole selles infolehes nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas SIMBRINZA't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Infektsioonide vältimiseks visake pudel ära 4 nädalat pärast esmakordset avamist ning avage uus pudel. Kirjutage pudeli avamiskuupäev vastavasse lahtrisse karbil oleval sildil.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma optometristilt (optikult) või apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida SIMBRINZA sisaldab**

- Toimeained on brinsolamiid ja brimonidiintartraat. Üks ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 2 mg brimonidiintartraati, mis vastab 1,3 mg brimonidiinile.
- Teised koostisosad on bensalkooniumkloriid (vt lõik 2 Kontaktläätsede kandmine “SIMBRINZA sisaldab bensalkooniumkloriidi“), propüleenglükool, karbomeer 974P, boorhape, mannitool, naatriumkloriid, tüloksapool, vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdrosiid ning puhastatud vesi.

Happelisuse (pH-väärtuse) stabiliseerimiseks on lisatud üliväikesed kogused vesinikkloriidhapet ja/või naatriumhüdroksiidi.

**Kuidas SIMBRINZA välja näeb ja pakendi sisu**

SIMBRINZA silmatilgad, suspensioon on vedelik (valge kuni valkjas suspensioon), mis on saadaval pakendis, mis sisaldab ühte või kolme 5 ml keeratava korgiga plastikpudelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Novartis Europharm Limited (Ühendkuningriik)  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Ühendkuningriik

**Tootja**

Alcon-Couvreur N.V.  
Rijksweg 14  
B-2870 Puurs  
Belgia

**Tootja**

Alcon Cusí, S.A.,  
Camil Fabra 58  
08320 El Masnou,  
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
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**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
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**

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**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 Pharma Services Inc.  
Tηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.