

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat tilsvarende 1,3 mg brimonidin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml suspensjon inneholder 0,03 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, suspensjon (øyedråper)

Hvit til off-white, ensartet suspensjon, pH 6,5 (omtrent).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til senking av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos voksne pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi gir utilstrekkelig redusert IOP (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inkludert eldre

Den anbefalte dosen er én dråpe Simbrinza i det berørte øyet/øynene to ganger daglig.

Glemt dose

Ved glemt dose, skal behandlingen fortsette med neste planlagte dose.

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Simbrinza er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Simbrinza er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30 ml/min) eller hos pasienter med hyperkloremisk acidose. Da brinzolamidkomponenten i Simbrinza og metabolittene skilles ut hovedsakelig gjennom nyrene, er Simbrinza kontraindisert hos slike pasienter (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Simbrinza hos barn i alderen 2 til 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Simbrinza er kontraindisert til reduksjon av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos nyfødte og spedbarn under 2 år med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon der monoterapi gir utilstrekkelig IOP-reduksjon, på grunn av forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Til bruk i øynene.

Pasientene skal informeres om å riste flasken godt før bruk.

Nasolakrimal okklusjon og lukking av øynene i 2 minutter reduserer systemisk absorpsjon. Dette kan medføre en reduksjon av de systemiske bivirkningene og gi økt lokal aktivitet (se pkt. 4.4).

For å unngå kontaminasjon av dråpetellerens pipette og oppløsning, må du påse at dråpetellerens pipette på flasken ikke kommer i kontakt med øyelokkene, området rundt eller andre overflater. Pasientene må få informasjon om å holde flasken godt lukket når den ikke er i bruk.

Simbrinza kan brukes samtidig med andre lokalt virkende legemidler for øyet for å redusere intraokulært trykk. Dersom mer enn ett lokalt virkende legemiddel for øyet brukes, skal legemidlene gis med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor sulfonamider (se pkt. 4.4).

Pasienter som får behandling med monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (se pkt. 4.5)

Pasienter som tar antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.5)

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)

Pasienter med hyperkloremisk acidose

Nyfødte og spedbarn under 2 år (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Legemidlet skal ikke injiseres. Pasientene må få informasjon om at Simbrinza ikke skal svelges.

Okulær effekt

Simbrinza er ikke studert hos pasienter med trangvinklet glaukom, og bruken er ikke anbefalt hos disse pasientene.

Den eventuelle effekten brinzolamid har på korneal endotelfunksjon, er ikke undersøkt hos pasienter med skadet kornea (spesielt pasienter med lavt antall endotelceller). Pasienter som bruker kontaktlinser, har ikke blitt undersøkt spesifikt, og disse pasientene bør derfor følges opp nøye under behandling med brinzolamid, ettersom karboanhydrasehemmere kan påvirke korneal hydrering, og bruk av kontaktlinser kan øke risikoen for kornea (for ytterligere instruksjoner om bruk av kontaktlinser, se under "Benzalkoniumklorid"). Nøye overvåkning av pasienter med skadet kornea, som ved diabetes mellitus eller korneal dystrofi, anbefales.

Brimonidintartrat kan gi okulære allergiske reaksjoner. Avslutt behandlingen dersom det oppstår allergiske reaksjoner. Forsinkede okulære overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med brimonidintartrat, der enkelte reaksjoner var knyttet til en økning i intraokulært trykk.

Mulige effekter etter avsluttet behandling med Simbrinza er ikke studert. Varigheten av den IOP-senkende effekten ved bruk av Simbrinza er ikke studert, men den IOP-senkende effekten av brinzolamid er forventet å vare i 5–7 dager. Den IOP-senkende effekten av brimonidin kan vare lenger.

Systemisk effekt

Simbrinza inneholder brinzolamid, en sulfonamidhemmer som hemmer karboanhydrase, som selv ved lokal tilførsel i øyet kan absorberes systemisk. De samme typer bivirkninger som skyldes sulfonamider, kan forekomme ved lokal administrering. Hvis det oppstår tegn til alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, må legemidlet seponeres.

Hjertesykdommer

Etter administrering av Simbrinza ble det observert et noe lavere blodtrykk hos enkelte pasienter. Vær forsiktig ved bruk av legemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Simbrinza eller hos pasienter med alvorlige eller ustabile og ukontrollerte hjerte- og karsykdommer (se pkt. 4.5)

Vær forsiktig med bruk av Simbrinza hos pasienter med depresjon, cerebral eller koronar sykdom, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotensjon eller thromboangiitis obliterans.

Syre/base-forstyrrelser

Det er blitt rapportert syre/base forstyrrelser i forbindelse med orale karboanhydrasehemmere. Simbrinza inneholder brinzolamid, en hemmer av karboanhydrase, som selv ved lokal tilførsel i øyet kan absorberes systemisk. De samme typer bivirkninger som skyldes orale karbonhemmere (dvs. syre/base-forstyrrelser), kan forekomme ved lokal administrasjon (se pkt. 4.5).

Simbrinza må brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon, da det foreligger en mulig risiko for metabolsk acidose. Simbrinza er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Simbrinza er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter (se pkt. 4.2).

Mental årvåkenhet

Orale karboanhydrasehemmere kan svekke evnen til å utføre oppgaver som krever mental årvåkenhet og/eller fysisk koordinasjon hos eldre pasienter. Simbrinza absorberes systemisk, og dette kan derfor skje ved lokal administrasjon (se pkt. 4.7).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Simbrinza hos barn i alderen 2 til 17 år har ikke blitt fastslått. Symptomer på brimonidinoverdose (inkludert tap av bevissthet, hypotensjon, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apné) har blitt rapportert hos nyfødte og spedbarn som har fått brimonidinøyedråper som en del av den medisinske behandlingen for medfødt glaukom. Simbrinza er derfor kontraindisert hos barn under 2 år (se pkt. 4.3).

Behandling av barn som er 2 år og eldre (spesielt barn på 2–7 år og/eller som veier < 20 kg) anbefales ikke pga. risiko for bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (se pkt. 4.9).

Benzalkoniumklorid

Simbrinza inneholder benzalkoniumklorid som kan forårsake øyeirritasjon, og er kjent for å kunne misfarge myke kontaktlinser. Kontakt med myke kontaktlinser bør unngås. Pasientene må få informasjon om å ta ut kontaktlinser før bruk av Simbrinza og vente minst 15 minutter før kontaktlinsene settes inn igjen.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon og symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Det skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og hos pasienter der hornhinnen kan være skadet. Pasienter bør overvåkes i tilfelle forlenget bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Simbrinza.

Simbrinza er kontraindisert hos pasienter som behandles med monoaminoksidasehemmere, og hos pasienter som tar antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.3). Trisykliske antidepressiva kan dempe den okulære hypotensive virkningen til Simbrinza.

Forsiktighet må utvises pga. muligheten for en additiv eller forsterkende effekt med CNS-depressiva (f.eks. alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anestetika).

Det foreligger ingen data om nivåer på sirkulerende katekolaminer etter administrasjon av Simbrinza. Vær imidlertid forsiktig ved bruk hos pasienter som bruker legemidler som kan påvirke metabolismen og opptaket av sirkulerende aminer (f.eks. klorpromazin, metylfenidat, reserpin, hemmere av serotonin-norepinefrin-gjenopptak).

Alfa-adrenerge agonister (f.eks. brimonidintartrat) som klasse, kan redusere puls og blodtrykk. Etter administrasjon av Simbrinza ble det observert et noe redusert blodtrykk hos enkelte pasienter. Vær forsiktig ved bruk av legemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Simbrinza.

Vær forsiktig ved samtidig oppstart av (eller doseendring av) systemiske legemidler (uavhengig av legemiddelform) som kan påvirke α -adrenerge agonister eller virke inn på aktiviteten, dvs. agonister eller antagonist til den adrenerge reseptoren (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid er en karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk selv om den tilføres lokalt. Det er blitt rapportert om syre/base-forstyrrelser i forbindelse med orale karboanhydrasehemmere. Risikoen for interaksjoner må vurderes hos pasienter som får Simbrinza.

Det finnes en risiko for en additiv effekt til de kjente systemeffektene av karboanhydrasehemmere hos pasienter som får perorale karboanhydrasehemmere og topikal brinzolamid. Samtidig administrering av Simbrinza og perorale karboanhydrasehemmere anbefales ikke.

Cytokrom P-450-isoenzymene som har ansvar for metabolismen av brinzolamid, innbefatter CYP3A4 (hovedsakelig), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Det er forventet at CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir og troleandomycin kan hemme metabolismen av brinzolamid via CYP3A4. Om CYP3A4-hemmere gis samtidig som brinzolamid, bør forsiktighet utvises. Akkumulasjon av brinzolamid er imidlertid usannsynlig, da brinzolamid hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene. Brinzolamid hemmer ikke cytokrom P-450-isoenzymene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrensede data for bruk av Simbrinza hos gravide kvinner. Brinzolamid var ikke teratogen hos rotter og kaniner, etter systemisk administrasjon (oral sonde). Dyrestudier med oral brimonidin indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier viste at brimonidin kom inn i placenta og fosterets kretsløp i begrenset grad (se pkt. 5.3). Simbrinza er ikke anbefalt under graviditet eller for fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om lokal bruk av Simbrinza skiller ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av minimale nivåer brinzolamid i morsmelk etter oral administrasjon. Brimonidin som administreres oralt, utskilles i morsmelk. Simbrinza skal ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Prekliniske data viser ikke om brinzolamid eller brimonidin har effekt på fertilitet. Det finnes ingen data som viser om lokal administrasjon av Simbrinza i øyet har effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Simbrinza har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Simbrinza kan føre til svimmelhet, tretthet og/eller døsighet, noe som kan svekke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Midlertidig uskarpt syn eller andre synsforstyrrelser kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Hvis pasienten opplever uskarpt syn ved drypping, må han/hun vente til synet er klart før han/hun kjører bil eller bruker maskiner.

Orale karboanhydrasehemmere kan svekke eldre pasienters evne til å utføre oppgaver som krever mental årvåkenhet og/eller fysisk koordinasjon.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier der Simbrinza ble dosert to ganger om dagen, fikk ca. 6–7 % av pasientene vanlige bivirkninger som okulær hyperemi og okulære allergiske reaksjoner. Dysgeusi (bitter eller uvanlig smak i munnen etter drypping) forekom hos ca. 3 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med kliniske studier der Simbrinza ble dosert to ganger om dagen, og under kliniske studier og overvåkning etter markedsføring med de individuelle komponentene brinzolamid og brimonidin. De er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassifisering	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige: nasofaryngitt ² , faryngitt ² , sinusitt ² Ikke kjent: rinit ²
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: redusert antall røde blodlegemer ² , økt blodklorid ²
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: hypersensitivitet ³
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: apati ² , depresjon ^{2,3} , nedstemthet ² , søvnløshet ¹ , redusert libido ² , mareritt ² , nervøsitet ²
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: somnolens ¹ , svimmelhet ³ , dysgeusi ¹ Mindre vanlige: hodepine ¹ , motoriske forstyrrelser ² , amnesi ² , forringet hukommelse ² , parestesi ² Svært sjeldne: synkope ³ Ikke kjent: skjelving ² , hypoestesi ² , ageusi ²
Øyesykdommer	Vanlige: øyeallergi ¹ , keratitt ¹ , øyesmerter ¹ , okulært ubehag ¹ , uskarpt syn ¹ , unormalt syn ³ , okulær hyperemi ¹ , konjunktival blekning ³ Mindre vanlige: korneal erosjon ¹ , kornealt ødem ² , blefaritt ¹ , korneale avleiringer (keratisk presipitat) ¹ , konjunktival sykdom (papillae) ¹ , fotofobi ¹ , fotopsi ² , hevelser i øyet ² , øyelokkkødem ¹ , konjunktivalødem ¹ , tørre øyne ¹ , rennende øyne ¹ , redusert synsskarphet ² , økt tåreflod ¹ , pterygium ² , erytem på øyelokket ¹ , meibomianitt ² , diplopi ² , blinding ² , hypoestesi i øyet ² , skleral pigmentering ² , subkonjunktival cyste ² , unormal fornemmelse i øyet ¹ , astenopi ¹ Svært sjeldne: uveitt ³ , miose ³ Ikke kjent: synsforstyrrelser ² , madarose ²
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige: vertigo ¹ , tinnitus ²
Hjertesykdommer	Mindre vanlige: kardiorespiratoriske problemer ² , angina pectoris ² , arytmi ³ , palpitasjoner ^{2,3} , uregelmessig hjerterytme ² , bradykardi ^{2,3} , takykardi ³
Karsykdommer	Mindre vanlige: hypotensjon ¹ Svært sjeldne: hypertensjon ³
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige: dyspné ² , bronkial hyperaktivitet ² , faryngolaryngeal smerte ² , tørr hals ¹ , hoste ² , epistakse ² , tetthet i øvre luftveier ² , tett nese ¹ , rhinoré ² , halsirritasjon ² , tørr nese ¹ , postnasalt drypp ¹ , nysing ² Ikke kjent: astma ²
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: munntørhet ¹ Mindre vanlige: dyspepsi ¹ , øsofagitt ² , abdominalt ubehag, diaré ² , oppkast ² , kvalme ² , hyppig avføring ² , flatulens ² , oral hypoestesia ² , oral paraestesi ¹
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent: unormal leverfunksjonstest ²
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: kontaktdermatitt ¹ , urtikaria ² , utslett ² , makulopapulært utslett ² , generalisert pruritus ² , alopesi ² , stram hud ² Ikke kjent: ansiktsødem ³ , dermatitt ^{2,3} , erytem ^{2,3}

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige: rygg smerter ² , muskelkramper ² , myalgi ² Ikke kjent: leddsmerter ² , smerter i ekstremitetene ²
Sykdommer i nyrer og urinveier	Mindre vanlige: nyresmerter ² Ikke kjent: hyppig vannlating ²
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige: erektil dysfunksjon ²
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige: smerte ² , ubehag i brystet ² , følelse av at noe er unormalt ² , nervøs følelse ² , irritabilitet ² , legemiddelrester ¹ Ikke kjent: brystmerter ² , perifert ødem ^{2,3}
¹ bivirkning observert med Simbrinza	
² tilleggsvirkning observert med brinzolamidmonoterapi	
³ tilleggsvirkning observert med brimonidinmonoterapi	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dysgeusi var den vanligste systemiske bivirkningen relatert til bruk av Simbrinza (3,4 %). Dette er sannsynligvis forårsaket av at øyedråper går over i nasofarynx via den nasolakrimal kanalen, og dette skyldes hovedsakelig brinzolamidkomponenten i Simbrinza. Nasolakrimal okklusjon eller forsiktig lukking av øynene etter drypping kan redusere forekomsten av denne bivirkningen (se også pkt. 4.2).

Simbrinza er en sulfonamidhemmer av karboanhydrase med systemisk absorpsjon. Gastrointestinale, sentralnervøse, hematologiske, renale og metabolske effekter relateres vanligvis til systemiske karboanhydrasehemmere. Samme type bivirkninger som er typiske for orale karboanhydrasehemmere, kan forekomme også ved drypping i øyet.

Bivirkninger som ofte assosieres med brimonidinkomponenten i Simbrinza, omfatter utvikling av allergiske reaksjoner i øyet, tretthet og/eller døsighet og munntørrehet. Bruken av brimonidin er knyttet til noe redusert blodtrykk. Enkelte pasienter som tar Simbrinza, opplevde redusert blodtrykk på samme måte som dette er observert ved bruk av brimonidin som monoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering av Simbrinza bør behandlingen være symptomatisk og understøttende. Sørg for at pasienten har frie luftveier.

Grunnet brinzolamidkomponenten i Simbrinza, kan elektrolyttubalanse, utvikling av acidose og mulige effekter på nervesystemet forekomme. Serumelektrolyttnivåer (særsilt kalium) og pH-nivået i blodet skal monitoreres.

Det finnes begrenset med informasjon om utilsiktet inntak av brimonidinkomponenten i Simbrinza hos voksne. Den eneste bivirkningen som er rapportert til nå, er hypotensjon. Det ble rapportert at hypotensivepisoden ble etterfulgt av rebound-hypertensjon.

Oral overdosering av andre alfa-2-agonister er rapportert å gi symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, letargi, sedasjon, bradykardi, arytmier, miose, apné, hypotoni, hypotermi, pusteproblemer og anfall.

Pediatriisk populasjon

Det er rapportert om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av brimonidinkomponenten i Simbrinza av barn. Pasientene fikk symptomer på CNS-depresjon, vanligvis midlertidig koma eller lavt bevissthetsnivå, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, pusteproblemer og apné, og hadde behov for intensivbehandling med ev. intubering. Det ble rapportert at alle pasientene ble helt friske, normalt innen 6–24 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: oftalmologiske legemidler, antiglaukompreparater og miotika, ATC-kode: S01EC54

Virkningsmekanisme

Simbrinza inneholder to virkestoffer: brinzolamid og brimonidintartrat. Disse to komponentene senker det intraokulære trykket (IOP) hos pasienter med åpenvinklet glaukom (OAG) og okulær hypertensjon (OHT) ved å undertrykke dannelsen av kammervann i de ciliære strukturene i øyet. Selv om både brinzolamid og brimonidin senker det intraokulære trykket ved å undertrykke dannelsen av kammervann, er virkningsmekanismene ulike.

Brinzolamid virker ved å hemme enzymet karboanhydrase (CA-II) i ciliarepitelet som reduserer dannelsen av bikarbonationer med påfølgende reduksjon i natrium og væsketransport i ciliarepitelet, noe som fører til redusert kammervanndannelse. Brimonidin, en alfa-2-adrenerg agonist, hemmer enzymet adenylatcyklase og undertrykker cAMP-avhengig dannelselse av kammervann. Administrasjon av brimonidin fører også til en økning i uveoskleralt utløp.

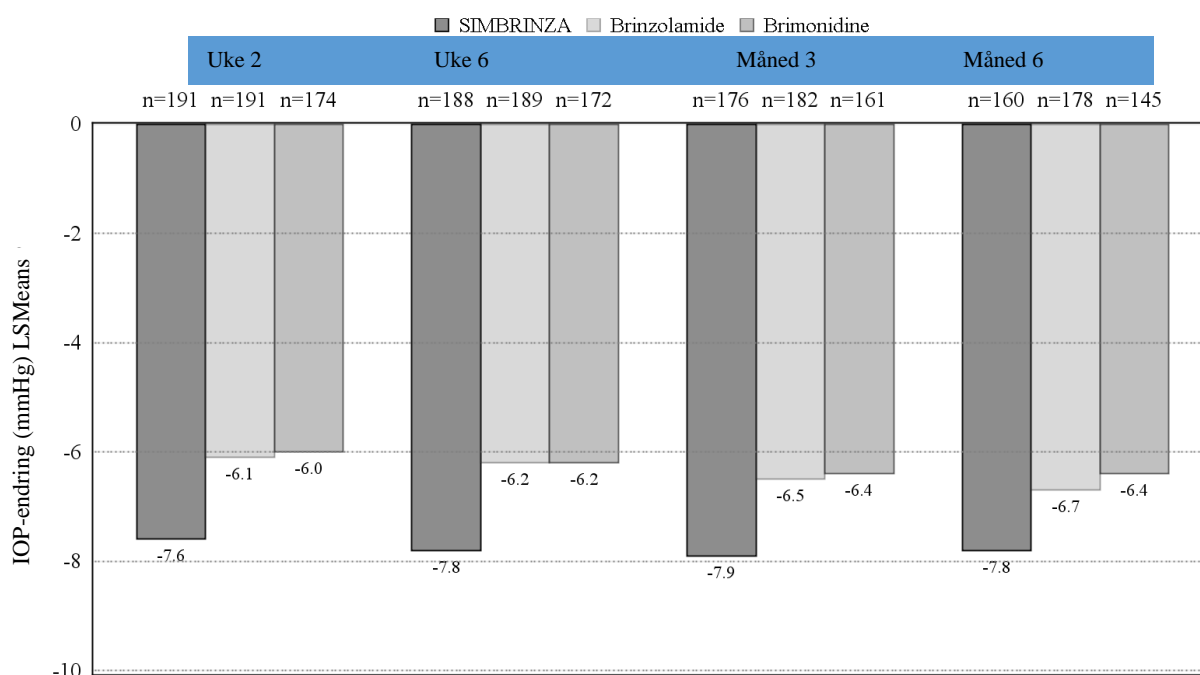
Farmakodynamiske effekter

Klinisk effekt og sikkerhet

Monoterapi

I en 6 måneder lang, kontrollert klinisk effektstudie med 560 inkluderte pasienter med åpenvinklet glaukom (inkludert pseudoeksfoliasjon eller pigmentdispersjonkomponent) og/eller okulær hypertensjon, som ifølge utprøver var utilstrekkelig kontrollert med monoterapi eller allerede tok flere IOP-senkende legemidler, og som hadde et gjennomsnittlig baseline-diurnal IOP-senkende effekt på 26 mmHg, var den gjennomsnittlige diurnal IOP-senkende effekten, der Simbrinza ble dosert to ganger om dagen, ca. 8 mmHg. Statistisk større reduksjoner av gjennomsnittlig diurnalt intraokulært trykk ble observert med Simbrinza sammenlignet med brinzolamid 10 mg/ml eller brimonidin 2 mg/ml dosert to ganger daglig ved alle kontroller i studien (figur 1).

Figur 1 Gjennomsnittlig^a endring i diurnalt (09:00 + 2 t + 7 t) IOP fra baseline (mmHg) – effektstudien



^aMinste kvadrerte gjennomsnitt hentet fra en statistisk modell som tar for seg baseline-IOP-stratum kl. 09.00 og tilknyttede IOP-målinger for pasienten.

Alle behandlingsforskjeller (Simbrinza versus individuelle komponenter) var statistisk signifikante med $p = 0,0001$ eller mindre.

Gjennomsnittlige IOP-reduksjoner fra baseline ved hvert tidspunkt var større med Simbrinza (6 til 9 mmHg) enn monoterapi med enten brinzolamid (5 til 7 mmHg) eller brimonidin (4 til 7 mmHg). Gjennomsnittlig IOP-reduksjoner i prosent fra baseline med Simbrinza varierte fra 23 til 34 %. Prosentandelene av pasienter med en IOP-måling på mindre enn 18 mmHg var større i Simbrinza-gruppen enn i brinzolamid-gruppen ved 9 av 12 evalueringer i måned 6, og de var større i Simbrinza-gruppen enn brimonidin-gruppen ved alle 12 evalueringene i måned 6. Ved tidspunktet + 2 t (tidspunktet samsvarer med morgeneffekttoppen) for den primære effektkontrollen i måned 3, var prosentandelen av pasienter med et intraokulært trykk på mindre enn 18 mmHg på 61,7 % i Simbrinza-gruppen, 40,1 % i brinzolamid-gruppen og 40,0 % i brimonidin-gruppen.

I en 6 måneder kontrollert, klinisk, «non-inferiority»-studie med 890 pasienter med åpenvinklet glaukom (inkludert pseudoeksfoliasjon eller pigmentdispersjonkomponent) og/eller okulær hypertensjon, som ifølge utprøver var utilstrekkelig kontrollert med monoterapi eller allerede tok flere IOP-senkende legemidler, og som hadde et gjennomsnittlig baseline-diurnalt IOP på 26 til 27 mmHg, ble «non-inferiority» for Simbrinza demonstrert ved alle kontroller i studien med hensyn til diurnal IOP-reduksjon fra baseline (tabell 1) sammenlignet med samtidig dosering av brinzolamid 10 mg/ml + brimonidin 2 mg/ml.

Tabell 1 Sammenligning av gjennomsnittlig endring i diurnalt IOP (mmHg) fra baseline – «non-inferiority»-studie

Kontroll	Simbrinza gjennomsnitt ^a	Brinzolamid + brimonidin gjennomsnitt ^a	Differanse gjennomsnitt ^a (95 % KI)
Uke 2	-8,4 (n = 394)	-8,4 (n = 384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Uke 6	-8,5 (n = 384)	-8,4 (n = 377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Måned 3	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Måned 6	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3; 0,4)

^aMinste kvadrerte gjennomsnitt hentet fra en statistisk modell som tar for seg baseline-IOP-stratum kl. 09.00 og tilknyttede IOP-målinger for pasienten.

Gjennomsnittlige IOP-reduksjoner fra baseline for hvert tidspunkt, ved hver kontroll med Simbrinza eller de individuelle komponentene som ble administrert samtidig var like (7 til 10 mmHg). Gjennomsnittlig prosentandel av IOP-reduksjon fra baseline med Simbrinza varierte fra 25 til 37 %. Prosentandelen av pasienter med en IOP-måling på mindre enn 18 mmHg var lik gjennom studiekontrollene for samme tidspunkt i måned 6 i Simbrinza-gruppen og brinzolamid- og brimonidigruppene. Ved tidspunktet + 2 t (tidspunktet samsvarer med morgeneffekttoppen) for den primære effektkontrollen i måned 3, var prosentandelen av pasienter med et intraokulært trykk på mindre enn 18 mmHg, på 65,6 % i Simbrinza-gruppen og 63,7 % i brinzolamid- og brimonidigruppene.

Tilleggsbehandling

Kliniske data på bruk av Simbrinza i tillegg til prostaglandinanaloger (PGA) viste også større IOP-senkende effekt med Simbrinza + PGA, sammenlignet med PGA alene. I studien CQVJ499A2401 viste Simbrinza + PGA (dvs. travoprost, latanoprost eller bimatoprost) større IOP-senkende effekt fra baseline etter 6 ukers behandling sammenlignet med Vehicle + PGA. Forskjellen mellom behandlingene i modelljustert gjennomsnittlig endring fra baseline i diurnal IOP, var -3,44 mmHg (95 % KI, -4,2, -2,7; p-verdi < 0,001).

Kliniske data på bruk av Simbrinza i tillegg til travoprost-timololmaleat øyedråper, oppløsning med fast dosekombinasjon, viste også større IOP-senkende effekt med Simbrinza + travoprost-timololmaleat øyedråper sammenlignet med travoprost-timololmaleat alene. I studien CQVJ499A2402 viste Simbrinza + travoprost-timololmaleat øyedråper større IOP-senkende effekt fra baseline etter 6 ukers behandling sammenlignet med Vehicle + travoprost-timololmaleat øyedråper. Forskjellen mellom behandlingene i modelljustert gjennomsnittlig endring fra baseline i diurnal IOP, var -2,15 mmHg (95 % KI, -2,8, -1,5; p-verdi < 0,001).

Sikkerhetsprofilen til Simbrinza som tilleggsbehandling liknet den observert med Simbrinza som monoterapi.

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekt og sikkerhet for tilleggsbehandling utover 6 uker.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Simbrinza i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av glaukom og okulær hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Brinzolamid absorberes gjennom kornea etter lokal administrasjon i øyet. Stoffet absorberes inn i det systemiske kretsløpet der det bindes til karboanhydrase i røde blodceller (RBC). Plasmakonsentrasjoner er svært lave. Eliminasjonshalveringstiden for fullblod er forlenget (> 100 dager) hos mennesker pga. de røde blodcellenes karboanhydrasebinding.

Brimonidin absorberes raskt i øyet etter lokal administrasjon. Hos kaniner ble maksimale okulære konsentrasjoner i de fleste tilfeller oppnådd på mindre enn en time. Maksimale plasmakonsentrasjoner hos mennesker er < 1 ng/ml, som blir oppnådd innen < 1 time. Plasmanivåer reduseres med en halveringstid på ca. 2–3 timer. Det oppstår ingen akkumulasjon under kronisk administrasjon.

I en topikal okulær klinisk studie der den systemiske farmakokinetikken til Simbrinza, som ble administrert to eller tre ganger om dagen, ble sammenlignet med brinzolamid og brimonidin som ble administrert individuelt med de samme to doseringene, var steady-state-brinzolamid i fullblod og N-desetylbrinzolamid-farmakokinetikken lik mellom kombinasjonslegemidlet og brinzolamiden som ble administrert alene. På samme måte var steady-state-plasmafarmakokinetikken til brimonidin fra kombinasjonen lik den som ble observert for brimonidin administrert alene med unntak av Simbrinza-behandlingsgruppen som fikk to doser om dagen, der gjennomsnittlig $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ var omtrent 25 % lavere enn verdien for kun brimonidin som ble administrert to ganger daglig.

Distribusjon

Studier på kaniner viste at maksimale okulære brinzolamidkonsentrasjoner etter lokal administrasjon var i anteriore vev som kornea, bindehinnen, kammervæsken og corpus ciliare. Retensjon i okulære vev er forlenget pga. binding til karboanhydrase. Brinzolamid bindes moderat (ca. 60 %) til humane plasmaproteiner.

Brimonidin fremviser affinitet for pigmentert okulærvev, spesielt corpus ciliare, pga. de kjente melaninbindende egenskapene. Kliniske og prekliniske sikkerhetsdata viser imidlertid at det er godt tolerert og trygt under kronisk administrasjon.

Biotransformasjon

Brinzolamid metaboliseres av hepatiske cytokrom P450-isozymer, spesifikt CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den primære metabolitten er N-desetylbrinzolamid, etterfulgt av N-desmetoksypropyl og O-desmetylmeterolitter i tillegg til en N-propionsyreanalog dannet av oksidering av N-propyl-sidekjeden av O-desmetylbrinzolamid. Brinzolamid og N-desetylbrinzolamid hemmer ikke cytokrom P450-isozymer ved konsentrasjoner på minst 100 ganger mer enn de maksimale systemiske nivåene.

Brimonidin er i stor grad metabolisert av hepatisk aldehydoksidasase med dannelse av 2 oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin og 2,3-dioksobrimonidin som de største metabolittene. Oksidative spaltninger av imidazolineringsen til 5-bromo-6-guanidinokinoksalin er også observert.

Eliminasjon

Brinzolamid utskilles primært uforandret i urinen. Henholdsvis 60 og 6 % av dosen med brinzolamid og N-desetylbrinzolamid ble utskilt i urinen hos mennesker. Data fra studier på rotter viste noe utskillelse i galle (ca. 30 %), primært som metabolitter.

Brimonidin skilles primært ut i urinen som metabolitter. Hos rotter og aper utgjorde metabolitter i urinen 60 til 75 % av den orale eller intravenøse dosen.

Linearitet/ikke-linearitet

Brinzolamid-farmakokinetikken er i seg selv ikke-lineær pga. en mettet binding til karboanhydrase i fullblod og ulike vev. Steady-state-eksponering øker ikke i forhold til dosen.

Til sammenligning viser Brimonidin lineær farmakokinetikk i det klinisk-terapeutiske doseområdet.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Simbrinza skal brukes til lokalbehandling i øyet. Det er ikke mulig å vurdere human okulær eksponering ved effektive doser. Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold for IOP-senking hos mennesker er ikke fastslått.

Andre spesielle populasjoner

Det er ikke utført studier med Simbrinza som fastslår effekt av alder, etnisitet og nedsatt lever- eller nyrefunksjon. En studie av brinzolamid på japanske versus ikke-japanske studiedeltakere viste lik systemisk farmakokinetikk i de to gruppene. I en studie av brinzolamid på studiedeltakere med nyresvikt ble det vist en 1,6 til 2,8 ganger så stor økning i den systemiske eksponeringen av brinzolamid og N-desetylbrinzolamid hos deltakere med nyresvikt sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Denne økningen i steady-state-RBC-konsentrasjoner av substansrelaterte materialer hemmet ikke RBC-karbonanhydrase-aktiviteten til nivåer som er knyttet til systemiske bivirkninger. Kombinasjonslegemidlet er imidlertid ikke anbefalt for pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

C_{max} , AUC og eliminasjonshalveringstiden til brimonidin er lik hos eldre (> 65 år) og unge voksne studiedeltakere. Effektene av nedsatt lever- og nyrefunksjon på systemisk farmakokinetikk for brimonidin er ikke evaluert. På grunn av den lave systemiske eksponeringen overfor brimonidin etter lokal administrasjon i øyet, er det forventet at endringer i plasmaeksponering ikke er klinisk relevant.

Pediatrik populasjon

De systemiske farmakokinetiske egenskapene til brinzolamid og brimonidin, alene eller i kombinasjon, hos pediatriske pasienter er ikke studert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Brinzolamid

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I prekliniske reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Hos kaniner viste orale, maternale toksiske doser med brinzolamid på opptil 6 mg/kg/dag (261 ganger anbefalt daglig dose på 23 mikrog/kg/dag) ingen effekt på fosterutviklingen. Hos rotter resulterte doser på 18 mg/kg/dag (783 ganger anbefalt daglig klinisk dose), men ikke 6 mg/kg/dag, i en noe redusert forbeining av hodeskalle og brystbein hos fostre. Disse funnene ble knyttet til metabolsk acidose med redusert kroppsvektøkning hos hunnene og en vektreduksjon hos fostrene. Doserelatert vektreduksjon hos fostre ble observert på unger til hunner som ble gitt 2 til 18 mg/kg/dag. Under laktasjon lå nivået for ingen bivirkninger hos unger på 5 mg/kg/dag.

Brimonidin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Propylenglykol
Karbomer 974P
Borsyre
Mannitol
Natriumklorid
Tyloxapol
Saltsyre og/eller natriumhydroksid (for å justere pH)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

4 uker etter at flasken først ble åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

8 ml runde, ugjennomskinnelige flasker av polyetylen (LDPE) med lav tetthet, med LDPE-dråpespiss og hvit skrukork av polypropylen (droptainer) som inneholder 5 ml suspensjon.

Eske som inneholder 1 eller 3 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/933/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. juli 2014

Dato for siste fornyelse: 20. februar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

eller

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG 5 ml FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon
brinzolamid/brimonidintartrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Benzalkoniumklorid, propylenglykol, karbomer 974P, borsyre, mannitol, natriumklorid, tyloxapol, saltsyre og/eller natriumhydroksid, (for pH-justering) og rensset vann. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Øyedråper, suspensjon

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til bruk i øynene

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Kastes 4 uker etter åpning.

Åpnet:

Åpnet (1):

Åpnet (2):

Åpnet (3):

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

simbrinza

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper
brinzolamid/brimonidintartrat

Til bruk i øynene

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Simbrinza 10 mg/ml + 2 mg/ml øyedråper, suspensjon brinzolamid/brimonidintartrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, øyelege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, øyelege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Simbrinza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Simbrinza
3. Hvordan du bruker Simbrinza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Simbrinza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Simbrinza er og hva det brukes mot

Simbrinza inneholder to virkestoffer, brinzolamid og brimonidintartrat. Brinzolamid tilhører en gruppe legemidler kalt karboanhydrasehemmere, og brimonidintartrat tilhører en gruppe legemidler kalt alfa-2-adrenerge reseptoragonister. Begge stoffene medvirker til senking av trykket i øyet.

Simbrinza brukes til å senke trykket i øynene hos voksne pasienter (over 18 år) som har øyesykdommer som glaukom eller okulær hypertensjon, og der det høye trykket i øynene ikke kan kontrolleres effektivt med bare ett legemiddel.

2. Hva du må vite før du bruker Simbrinza

Bruk ikke Simbrinza

- dersom du er allergisk overfor brinzolamid eller brimonidintartrat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor legemidler som kalles "sulfonamider" (eksempler på dette er legemidler som benyttes til behandling av diabetes og infeksjoner og også diuretika (vanndrivende midler))
- dersom du tar monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (eksempler på dette er legemidler som benyttes til behandling av depresjon eller Parkinsons sykdom) eller bestemte antidepressiva. Rådfør deg med lege hvis du tar antidepressiva
- dersom du har alvorlige problemer med nyrene
- dersom blodet ditt er for surt (en tilstand som kalles hyperkloremisk acidose)
- hos spedbarn og barn under 2 år

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, øyelege eller apotek før du bruker Simbrinza dersom du har eller har hatt:

- problemer med leveren
- en type høyt trykk i øynene kalt trangvinklet glaukom
- tørre øyne eller korneaproblemer
- koronar hjertesykdom (symptomene kan omfatte brystmerter eller stramming i brystet, pusteproblemer eller kvelning), hjertesvikt, høyt eller lavt blodtrykk
- depresjon
- forstyrret eller dårlig blodsirkulasjon (f.eks. Raynauds sykdom, Raynauds syndrom eller cerebral svikt)

Hvis du bruker myke kontaktlinser, må du ikke bruke dråpene mens linsene er satt inn i øynene. Se avsnittet "Bruk av kontaktlinser – Simbrinza inneholder benzalkoniumklorid" under).

Barn og ungdom

Simbrinza er ikke beregnet til barn og ungdom under 18 år siden det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen. Det er spesielt viktig at legemidlet ikke brukes til barn under 2 år (se avsnittet "Bruk ikke Simbrinza" over) fordi det mest sannsynlig ikke er sikkert.

Andre legemidler og Simbrinza

Rådfør deg med lege, øyelege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Simbrinza kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler du bruker, inkludert andre øyedråper for behandling av glaukom.

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller planlegger å bruke noen av følgende legemidler:

- legemidler for å senke blodtrykket
- hjertemedisiner inkludert digoksin (brukes til behandling av hjertesykdommer)
- andre legemidler for glaukom som også behandler høydesyke, også kjent som acetazolamid, metazolamid og dorzolamid
- legemidler som kan påvirke metabolismen, som klorpromazin, metylfenidat og reserpin
- antivirale, antiretrovirale legemidler (brukes til behandling av humant immunsviktvirus (hiv)) eller antibiotika
- gjærdrepende eller soppdrepende legemidler
- monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) eller antidepressiva inkludert amitriptylin, nortriptylin, klomipramin, mianserin, venlafaksin og duloksetin
- anestesimidler
- sedativer, opiater eller barbiturater

Fortell legen din også hvis det blir endringer i doseringen av andre legemidler du tar

Simbrinza sammen med alkohol

Rådfør deg med lege, øyelege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du drikker alkohol regelmessig. Simbrinza kan bli påvirket av alkohol.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege, øyelege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Kvinner som kan bli gravide, anbefales å bruke prevensjon under behandling med Simbrinza. Bruk av Simbrinza er ikke anbefalt under graviditet. Ikke bruk Simbrinza med mindre legen mener det er nødvendig.

Simbrinza kan utskilles i morsmelken dersom du ammer. Bruk av Simbrinza er ikke anbefalt under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan oppleve at synet ditt blir uklart eller unormalt en stund etter at du har brukt SIMBRINZA. Simbrinza kan også forårsake svimmelhet, døsigheit eller tretthet hos enkelte pasienter.

Ikke kjør eller bruk maskiner før symptomene er borte.

Bruk av kontaktlinser – Simbrinza inneholder benzalkoniumklorid

Dette legemidlet inneholder 0,15 mg benzalkoniumklorid i hver 5 ml. Dette tilsvarer 0,03 mg/ml.

Benzalkoniumklorid kan absorberes av myke kontaktlinser og kan føre til at fargen på kontaktlinsene endres. Du bør derfor fjerne kontaktlinsene før du bruker dette legemidlet og vente i 15 minutter før linsene settes inn igjen. Benzalkoniumklorid kan forårsake øyeirritasjon, spesielt hvis du har tørre øyne eller har en sykdom på hornhinnen (det gjennomsiktige laget ytterst på øyet). Snakk med legen din dersom du har ubehag, stikkende, sviende følelse eller smerter i øyet etter at du har tatt legemidlet.

3. Hvordan du bruker Simbrinza

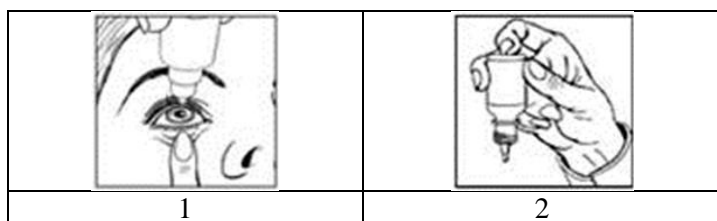
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, øyelege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, øyelege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk Simbrinza bare i øynene. Må ikke svelges eller injiseres.

Den anbefalte dosen er én dråpe i det berørte øyet to ganger om dagen. Brukes til samme tid hver dag.

Hvordan du bruker Simbrinza

Vask hendene før du starter.



Ristes godt før bruk.

Skrue av flaskekorken. Hvis kragen er løs etter at korken er skrudd av, fjernes denne før legemidlet tas i bruk.

Ikke rør dråpetelleren med fingrene når du åpner og lukker flasken. Dette kan infisere dråpene.

Hold flasken på hodet mellom tommelen og de andre fingrene.

Bøy hodet bakover.

Trekk ned det nederste øyelokket med en ren finger til det er en "lomme" mellom øyelokket og øyet. Det er her dråpen skal dryppes (bilde 1).

Før flaskens pipette inn mot øyet. Det kan være nyttig å bruke et speil.

Ikke la pipetten komme i kontakt med øyet, øyelokket, området rundt øyet eller andre overflater. Dette kan infisere dråpene.

Trykk forsiktig på bunnen av flasken for å slippe ut én dråpe Simbrinza.

Ikke trykk på flasken: den er laget slik at et forsiktig press mot bunnen er alt som behøves (bilde 2).

Det er mulig å redusere mengden legemiddel som kan gå ut i resten av kroppen etter dryppingen av øyedråpen, ved å lukke øynene og trykke forsiktig i øyekroken med en finger i minst 2 minutter.

Hvis du skal ta dråper i begge øynene, må du gjenta prosedyren for det andre øyet. Det er ikke nødvendig å ta på korken og riste flasken før du drypper i det andre øyet. Lukk flaskekorken godt rett etter bruk.

Hvis du bruker andre øyedråper i tillegg til Simbrinza, må du vente minst fem minutter mellom bruk av Simbrinza og de andre øyedråpene.

Hvis en dråpe ikke treffer øyet, må du prøve på nytt.

Dersom du tar for mye av Simbrinza

Skyll øyet med varmt vann. Ikke ta flere dråper før du opprinnelig skulle ta neste dose.

Voksne som utilsiktet svelget legemidler som inneholder brimonidin, opplevde en redusert hjerterytme, redusert blodtrykk som kan etterfølges av økt blodtrykk, hjertesvikt, pusteproblemer og påvirkninger av nervesystemet. Rådfør deg med lege umiddelbart dersom du er bekymret.

Alvorlige bivirkninger er rapportert hos barn som utilsiktet har svelget legemidler som inneholder brimonidin. Tegn omfatter tretthet, slapphet, lav kroppstemperatur, blekhet og pusteproblemer. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom noen av disse tegnene oppstår.

Ta kontakt med lege umiddelbart ved utilsiktet svelging av Simbrinza.

Dersom du har glemt å ta Simbrinza

Fortsett med neste dose som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ikke bruk mer enn én dråpe i det berørte øyet/øynene to ganger daglig.

Dersom du avbryter behandling med Simbrinza

Ikke avslutt behandlingen med Simbrinza uten å ha rådført deg med lege. Hvis du avslutter behandlingen med Simbrinza, vil trykket i øyet ikke bli kontrollert, noe som kan føre til synstap.

Spør lege, øyelege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avslutt behandlingen med dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger, da dette kan være tegn på bivirkninger av medisinen. Hyppigheten av allergiske reaksjoner på legemiddelet er ikke kjent (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data).

- Alvorlige hudreaksjoner, inkludert utslett eller rødhet eller kløe på kroppen eller i øynene
- Pusteproblemer
- Brystsmerter, ujevne hjerteslag

Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du blir ekstremt trett eller svimmel.

Følgende bivirkninger er observert med Simbrinza og andre legemidler som inneholder enten brinzolamid eller brimonidin.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter)

- Bivirkninger i øyet: allergisk konjunktivitt (øyeallergi), betennelse på øyeoverflaten, smerter i øyet, ubehag i øyet, uklart eller unormalt syn, rødhet i øyet
- Generelle bivirkninger: døsighet, svimmelhet, dårlig smak i munnen, munntørhet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter)

- Bivirkninger i øyet: betennelse på øyeoverflaten med tap av celler, betennelse i øyelokket, avleiringer på øyeoverflaten, lysfølsomhet, hevelser i øyet (som berører kornea eller øyelokket), tørre øyne, rennende øyne, fuktige øyne, røde øyelokk, unormal eller redusert følelse i øyet, trøtte øyne, redusert syn, dobbeltsyn, legemiddelpartikler i øynene
- Generelle bivirkninger: senket blodtrykk, brystmerter, uregelmessig hjerterytme, sakte eller rask hjerterytme, palpitasjoner (hjertebank), søvnvansker (insomnia), mareritt, depresjon, generell kraftløshet, hodepine, svimmelhet, nervøsitet, irritabilitet, generell følelse av ubehag, hukommelsestap, kortpustethet, astma, neseblod, forkjølelssymptomer, tørr nese eller hals, sår hals, halsirritasjon, hoste, rennende nese, tett nese, nysing, bihulebetennelse, tetthet i brystet, ringing i øret, fordøyelsvansker, luft i magen eller magesmerter, kvalme, diaré, oppkast, unormal følelse i munnen, økning i allergiske symptomer på huden, utslett, unormal hudfornemmelse, hårtap, generell kløe, økt kloridinnhold i blod eller redusert antall røde blodlegemer angitt i blodprøver, smerter, ryggmerter, muskelsmerter eller -spasmer, nyresmerter i form av korsryggmerter, redusert libido, seksuelle problemer hos menn, legemiddelrester

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 pasienter)

- Bivirkninger i øyet: redusert pupillstørrelse
- Generelle bivirkninger: besvimelse, økt blodtrykk

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Bivirkninger i øyet: redusert vekst av øyevipper
- Generelle bivirkninger: skjelving, redusert sensibilitet, tap av smak, unormale leverfunksjonsverdier angitt i blodprøver, hevelser i ansiktet, leddsmerter, hyppig vannlating, brystmerter, hovne ekstremiteter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, øyelege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Simbrinza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP." Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kast flasken 4 uker etter at den ble åpnet for første gang for å forebygge infeksjoner, og ta i bruk en ny flaske. Skriv opp datoen da flasken ble åpnet på den ledige plassen på ytterkartongen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør øyelegen din eller på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Simbrinza

- Virkestoffer er brinzolamid og brimonidintartrat. 1 ml suspensjon inneholder 10 mg brinzolamid og 2 mg brimonidintartrat tilsvarende 1,3 mg brimonidin.
- Andre innholdsstoffer er benzalkoniumklorid (se avsnitt 2 "Bruk av kontaktlinser – Simbrinza inneholder benzalkoniumklorid"), propylenglykol, karbomer 974P, borsyre, mannitol, natriumklorid, tyloxapol, saltsyre og/eller natriumhydroksid og renset vann.

Små mengder av natriumhydroksid og/eller saltsyre er tilsatt for å holde surhetsgraden (pH-nivået) normal.

Hvordan Simbrinza ser ut og innholdet i pakningen

Simbrinza øyedråper, suspensjon, er en væske (hvit til off-white suspensjon) som leveres i en pakning med én eller tre 5 ml plastflasker med skrukork.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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 Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.