

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml picături oftalmice, suspensie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie conține brinzolamidă 10 mg și tartrat de brimonidină 2 mg echivalentul a 1,3 mg brimonidină.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie conține clorură de benzalconiu 0,03 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, suspensie (picături oftalmice).

Suspensie uniformă de culoare albă până la aproape albă, pH 6,5 (aproximativ).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute, la pacienți adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia nu asigură o reducere suficientă a PIO (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizarea la adulți, inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de o picătură de SIMBRINZA în ochiul(ochii) afectat(ți), de două ori pe zi.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie continuat cu administrarea dozei următoare conform planificării.

Insuficiență hepatică și/sau renală

SIMBRINZA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică, prin urmare, se recomandă prudență la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

SIMBRINZA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min) sau la pacienți cu acidoză hipercloremică. Deoarece brinzolamida, un component al SIMBRINZA și metabolitul acesteia sunt excretate predominant pe cale renală, SIMBRINZA este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIMBRINZA la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

SIMBRINZA este contraindicat pentru scăderea presiunii intraoculare crescute (PIO) la nou-născuți și sugari cu vârsta sub 2 ani, cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia asigură o scădere insuficientă a PIO, din cauza preocupărilor privind siguranța (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Pacienții trebuie instruiți să agite bine flaconul înainte de utilizare.

Atunci când se utilizează ocluzia canalului nazo-lacrimon și închiderea pleoapelor pentru 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Acest lucru poate duce la o scădere a reacțiilor adverse sistemice și o creștere a activității locale (vezi pct. 4.4).

Pentru a preveni contaminarea picurătorului și a soluției, trebuie evitată atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe. Pacienții trebuie instruiți să păstreze flaconul bine închis între administrări.

SIMBRINZA poate fi administrat concomitent cu alte medicamente oftalmice topice pentru scăderea presiunii intraoculare. În cazul în care se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, medicamentele trebuie administrate la un interval de cel puțin 5 minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la sulfonamidă (vezi pct. 4.4).

Pacienții tratați cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO) (vezi pct. 4.5)

Pacienții tratați cu antidepressive care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu, antidepressive triciclice și mianserin) (vezi pct. 4.5)

Pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4)

Pacienții cu acidoză hipercloremică

Nou-născuți și sugari cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.4)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentul nu trebuie administrat prin injectare. Pacienții trebuie instruiți să nu înghită SIMBRINZA.

Efecte oculare

SIMBRINZA nu a fost studiat la pacienții cu glaucom cu unghi îngust și utilizarea sa nu este recomandată la acești pacienți.

Efectul posibil al brinzolamidei asupra funcției endoteliului cornean nu a fost investigat la pacienții cu corneă compromisă (în special la pacienții cu număr mic de celule endoteliale). În mod special, pacienții care poartă lentile de contact nu au fost studiați și este recomandată monitorizarea atentă a acestor pacienți atunci când se utilizează brinzolamida, deoarece inhibitorii de anhidrază carbonică pot afecta hidratarea corneană, iar purtarea lentilelor de contact poate crește riscul pentru corneă (pentru instrucțiuni suplimentare privind utilizarea lentilelor de contact, a se vedea mai jos, în secțiunea „Clorura de benzalconiu”). Este recomandată monitorizarea atentă a pacienților cu corneă compromisă, cum sunt pacienți cu diabet zaharat sau distrofii corneene.

Tartratul de brimonidină poate provoca reacții alergice oculare. Dacă se observă reacții alergice, tratamentul trebuie întrerupt. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate oculare întârziate cu tartratul de brimonidină, unele din aceste fiind asociate cu o creștere a PIO.

Nu au fost studiate efectele posibile la oprirea tratamentului cu SIMBRINZA. Deși nu a fost studiată durata efectului SIMBRINZA de scădere a PIO, efectul brinzolamidei de scădere a PIO se preconizează că durează 5-7 zile. Efectul de scădere a PIO al brimonidinei poate fi de durată mai lungă.

Efecte sistemice

SIMBRINZA conține brinzolamidă, un inhibitor sulfonamidic al anhidrazei carbonice și, deși administrat topic, se absoarbe sistemic. Aceleași tipuri de reacții adverse la medicament care sunt atribuite sulfonamidelor pot să apară în cazul administrării topice, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). La data prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și monitorizați atent pentru a se identifica reacții cutanate. Dacă apar semne de reacții grave sau reacții de hipersensibilitate, administrarea SIMBRINZA trebuie întreruptă imediat.

Tulburări cardiace

După administrarea SIMBRINZA, la unii pacienți a fost observată o ușoară scădere a presiunii arteriale. Se recomandă prudență la utilizarea anumitor medicamente, cum ar fi antihipertensive și/sau glicozide cardiace concomitent cu SIMBRINZA sau la pacienți cu boală cardiovasculară severă sau instabilă și necontrolată (vezi pct. 4.5).

SIMBRINZA trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu depresie, insuficiență cerebrală sau coronariană, fenomen Raynaud, hipotensiune arterială ortostatică sau tromboangită obliterantă.

Tulburări acido/bazice

Tratamentul cu inhibitori de anhidrază carbonică administrați pe cale orală a fost asociat cu tulburări acido-bazice. SIMBRINZA conține brinzolamidă, un inhibitor de anhidrază carbonică și, deși se administrează topic, se absoarbe sistemic. Aceleași tipuri de reacții adverse care sunt atribuite inhibitorilor de anhidrază carbonică administrați pe cale orală (de exemplu, tulburări acido-bazice), pot să apară în contextul administrării topice (vezi pct. 4.5).

SIMBRINZA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de insuficiență renală datorită unui posibil risc de acidoză metabolică. SIMBRINZA este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

SIMBRINZA nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică; se recomandă prudență în tratamentul acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

Vigilență mintală

Inhibitorii anhidrazei carbonice administrați pe cale orală pot afecta capacitatea de a efectua sarcini care necesită vigilență și/sau coordonare fizică la pacienții vârstnici. SIMBRINZA se absoarbe sistemic și, prin urmare, acest lucru poate să apară în cazul administrării topice (vezi pct. 4.7).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIMBRINZA la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani nu au fost stabilite. Simptomele supradozajului cu brimonidină (inclusiv pierderea conștienței, hipotensiune arterială, hipotonie, bradicardie, hipotermie, cianoză și apnee) au fost raportate la nou-născuții și sugarii cărora li s-a administrat brimonidină picături oftalmice ca parte a tratamentului medical al glaucomului congenital. Prin urmare, SIMBRINZA este contraindicat la copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandat tratamentul la copii cu vârsta de 2 ani și peste (în special la cei din intervalul de vârstă 2-7 ani și/sau cu o greutate corporală < 20 kg) din cauza potențialului de reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.9).

Clorura de benzalconiu

SIMBRINZA conține clorură de benzalconiu care poate produce iritații oculare și are un efect cunoscut de decolorare a lentilelor de contact moi. Trebuie evitat contactul cu lentilele de contact moi. Pacienții trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de aplicarea SIMBRINZA și să aștepte cel puțin 15 minute înainte de a le aplica din nou.

De asemenea, clorura de benzalconiu a fost asociată cu iritație oculară și simptome de xeroftalmie și poate afecta filmul lacrimal și suprafața corneeană. Trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu xeroftalmie și la pacienții cu cornee posibil compromise. Pacienții trebuie monitorizați în cazul utilizării prelungite.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile SIMBRINZA cu alte medicamente.

SIMBRINZA este contraindicat la pacienții tratați cu inhibitori de monoaminoxidază și la pacienții în tratament cu antidepresive care afectează transmisia noradrenagică (de exemplu antidepresive triciclice și mianserin), (vezi pct. 4.3). Antidepresivele triciclice pot slăbi răspunsul hipotensiv ocular al SIMBRINZA.

Se recomandă precauție în prezența deprimantelor SNC (de exemplu alcool etilic, barbiturice, opiacee, sedative sau anestezice) din cauza posibilității unui efect aditiv sau de potențare.

Nu sunt disponibile date cu privire la nivelul de catecolamine circulante după administrarea SIMBRINZA. Cu toate acestea, se recomandă prudență la pacienții care utilizează medicamente care pot afecta metabolizarea și absorbția aminelor circulante (de exemplu clorpromazină, metilfenidat, rezerpină, inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei).

Agoniștii alfa adrenergici (de exemplu, tartratul de brimonidină), ca și clasă, pot reduce pulsul și presiunea arterială. După administrarea SIMBRINZA, la unii pacienți s-a observat o ușoară reducere a presiunii arteriale. Se recomandă prudență la utilizarea SIMBRINZA concomitent cu anumite medicamente cum sunt antihipertensivele și/sau glicozidele cardiace.

Se recomandă prudență la inițierea tratamentului (sau la modificarea dozei) concomitent cu medicamente sistemice (indiferent de forma farmaceutică) care pot interacționa cu agoniști α -adrenergici sau care pot interfera cu activitatea lor, de exemplu agoniști sau antagoniști ai receptorilor adrenergici (de exemplu izoprenalină, prazosin).

Brinzolamida este un inhibitor al anhidrazei carbonice și, deși se administrează topic, se absoarbe sistemic. Tratamentul cu inhibitori de anhidrază carbonică administrați pe cale orală a fost asociat cu tulburări acido-bazice. Potențialul de interacțiuni trebuie luat în considerare la pacienții care primesc SIMBRINZA.

Există un potențial de efecte de adiție la reacțiile sistemice cunoscute ale inhibării anhidrazei carbonice la pacienții tratați cu un inhibitor oral al anhidrazei carbonice și brinzolamidă cu administrare topică. Nu este recomandată administrarea SIMBRINZA concomitent cu inhibitori ai anhidrazei carbonice administrați pe cale orală.

Izoenzimele citocromului P-450 responsabile pentru metabolizarea brinzolamidei includ CYP3A4 (în principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9. Se preconizează că inhibitorii CYP3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir și troleandomicină inhibă metabolizarea brinzolamidei de către CYP3A4. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitent cu

inhibitori ai CYP3A4. Cu toate acestea, acumularea brinzolamidei este puțin probabilă deoarece eliminarea pe cale renală este calea principală. Brinzolamida nu este un inhibitor al izoenzimelor citocromului P-450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date sau există date limitate cu privire la utilizarea SIMBRINZA la femeile gravide. În urma administrării sistemice brinzolamida nu a avut efect teratogen la șobolani și iepuri (gavaj oral). Studiile la animale cu brimonidină administrată pe cale orală nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere. În studiile la animale, brimonidina a traversat placenta și a intrat în circulația fetală într-o proporție limitată (vezi pct. 5.3). Tratamentul cu SIMBRINZA nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă SIMBRINZA administrat topic se elimină în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au demonstrat că, după administrarea orală, în laptele matern se elimină cantități minime de brinzolamidă. Brimonidina administrată oral se elimină în laptele matern. SIMBRINZA nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Datele non-clinice nu relevă niciun efect al brinzolamidei sau brimonidinei asupra fertilității. Nu există date cu privire la efectul administrării oculare topice a SIMBRINZA asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SIMBRINZA are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

SIMBRINZA poate provoca amețeli, oboseală și/sau somnolență, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări de vedere pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care apare încețoșarea vederii după instilare pacientul trebuie să aștepte până la revenirea vederii înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Inhibitorii anhidrazei carbonice administrați pe cale orală pot afecta capacitatea pacienților vârstnici de a efectua sarcini care necesită vigilență și/sau coordonare fizică (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice efectuate cu SIMBRINZA administrat de două ori pe zi, cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperemie oculară și reacții oculare de tip alergic care au apărut la aproximativ 6-7% dintre pacienți, și disgeuzie (gust amar sau neobișnuit după instilare) care a apărut la aproximativ 3% dintre pacienți.

Rezumatul reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu SIMBRINZA cu administrare de două ori pe zi și în timpul studiilor clinice și în perioada de supraveghere de după punerea pe piață a componentelor individuale brinzolamidă și brimonidină. Acestea sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente: nazofaringită ² , faringită ² , sinuzită ² Cu frecvență necunoscută: rinită ²
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: scădere a numărului de eritrocite ² , creștere a concentrației clorului plasmatic ²
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: hipersensibilitate ³
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: apatie ² , depresie ^{2,3} , stare depresivă ² , insomnie ¹ , scădere a libidoului ² , coșmaruri ² , nervozitate ²
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: somnolență ¹ , amețeli ³ , disgeuzie ¹ Mai puțin frecvente: cefalee ¹ , disfuncție motorie ² , amnezie ² , afectare a memoriei ² , parestezie ² Foarte rare: sincopă ³ Cu frecvență necunoscută: tremor ² , hipoestezie ² , ageuzie ²
Tulburări oculare	Frecvente: alergii oculare ¹ , keratită ¹ , durere oculară ¹ , disconfort ocular ¹ , vedere încețoșată ¹ , vedere anormală ³ , hiperemie oculară ¹ , albire conjunctivală ³ Mai puțin frecvente: eroziuni corneene ¹ , edem cornean ² , blefarită ¹ , depozite corneene (precipitate keratice) ¹ , afecțiuni conjunctivale (papile) ¹ , fotofobie ¹ , frotopsie ² , edem ocular ² , edem palpebral ¹ , edem conjunctival ¹ , xerofthalmie, secreții oculare ¹ , reducere a acuității vizuale ² , creștere a secreției lacrimale ¹ , pterigion ² , eritem palpebral ¹ , meibomianită ² , diplopie ² , fenomene pseudoreflexive ² , ochi hipoestezic ² , pigmentare sclerală ² , chist subconjunctival ² , senzații anormale la nivel ocular ¹ , astenopie ¹ Foarte rare: uveită ³ , mioză ³ Cu frecvență necunoscută: tulburări vizuale ² , madaroză ²
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente: vertij ¹ , tinitus ²
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente: detresă cardiorespiratorie ² , angină pectorală ² , aritmii ³ , palpitații ^{2,3} , ritm cardiac neregulat ² , bradicardie ^{2,3} , tahicardie ³
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială ¹ Foarte rare: hipertensiune arterială ³
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente: dispnee ² , hiperactivitate bronșică ² , durere faringolaringeală ² , uscăciune a gâtului ¹ , tuse ² , epistaxis ² , congestie a tractului respirator superior ² , congestie nazală ¹ , rinoree ² , iritații la nivelul gâtului ² , uscăciune nazală ¹ , rinoree ¹ , strănut ² Cu frecvență necunoscută: astm bronșic ²
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: xerostomie ¹ Mai puțin frecvente: dispepsie ¹ , esofagită ² , disconfort abdominal ¹ , diaree ² , vărsături ² , greață ² , hipermotilitate intestinală ² , flatulență ² , hipoestezie orală ² , parestezie orală ¹
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută: rezultate anormale ale testelor funcției hepatice ²

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: dermatită de contact ¹ , urticarie ² , erupție cutanată tranzitorie ² , erupție cutanată maculo-papulară ² , prurit generalizat ² , alopecie ² , senzație de piele întinsă ² Cu frecvență necunoscută: sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4), edem facial ³ , dermatită ^{2,3} , eritem ^{2,3}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente: dursalgie ² , spasme musculare ² , mialgie ² Cu frecvență necunoscută: artralgie ² , dureri la nivelul extremităților ²
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente: durere renală ² Cu frecvență necunoscută: polakiurie ²
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente: disfuncție erectilă ²
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: durere ² , disconfort toracic ² , senzație anormală ² , senzație de nervozitate ² , iritabilitate ² , reziduu medicamentos ¹ Cu frecvență necunoscută: durere toracică ² , edem periferic ^{2,3}
¹ reacție adversă observată cu SIMBRINZA ² reacție adversă suplimentară observată în cadrul monoterapiei cu brinzolamidă ³ reacție adversă suplimentară observată în cadrul monoterapiei cu brimonidină	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disgeuzia a fost cea mai frecventă reacție adversă sistemică asociată cu utilizarea SIMBRINZA (3,4%). Cel mai probabil aceasta este din cauza trecerii picăturilor oftalmice în nazofaringe prin canalul nazolacrimal și este cauzată în principal de componenta brinzolamidă din SIMBRINZA. Ocluzia nazolacrimală sau închiderea ușoară a pleoapelor după instilare pot ajuta la scăderea incidenței acestui efect (vezi pct. 4.2).

SIMBRINZA conține brinzolamidă, care este un inhibitor sulfonamidic al anhidrazei carbonice cu absorbție sistemică. În general, tratamentul cu inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare sistemică este asociat cu efecte gastro-intestinale, la nivelul sistemului nervos, hematologice, renale și metabolice. Același tip de reacții adverse atribuit inhibitorilor anhidrazei carbonice administrați pe cale orală pot să apară după administrare topică.

Reacțiile adverse frecvent asociate cu componenta brimonidină din SIMBRINZA includ dezvoltarea de reacții oculare de tip alergic, oboseală și/sau somnolență, xerostomie. Utilizarea brimonidinei a fost asociată cu scăderi minime ale tensiunii arteriale. Unii pacienți care au fost tratați cu SIMBRINZA au prezentat scăderi ale presiunii arteriale similare celor observate în cazul utilizării brimonidinei în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu SIMBRINZA tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii ale pacientului.

Din cauza componentei brinzolamidă din SIMBRINZA, se poate produce un dezechilibru electrolitic, dezvoltarea unei stări de acidoză și posibile efecte asupra sistemului nervos. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de electroliți (în special potasiu) și nivelul pH-ului sanguin.

Există foarte puține informații cu privire la ingestia accidentală cu componenta brimonidină din SIMBRINZA la adulți. Singura reacție adversă raportată până în prezent a fost hipotensiunea arterială. S-a raportat că episodul hipotensiv a fost urmat de hipertensiune de rebound.

În cazul supradozelor orale cu alți agoniști ai receptorilor alfa-2, au fost raportate simptome cum sunt hipotensiune arterială, astenie, vărsături, letargie, sedare, bradicardie, aritmii, mioză, apnee, hipotonie, hipotermie, depresie respiratorie și convulsii.

Copii și adolescenți

Au fost raportate reacții adverse grave în urma ingerării accidentale a componentei brimonidină din SIMBRINZA de către copii și adolescenți. Pacienții au prezentat simptome de depresie a SNC, de obicei comă temporară sau nivel scăzut de conștiință, letargie, somnolență, hipotonie, bradicardie, hipotermie, paloare, detresă respiratorie și apnee, și au necesitat internare la terapie intensivă și intubare, în funcție de caz. S-a raportat recuperarea completă a tuturor subiecților, de obicei în decurs de 6-24 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Oftalmologice, antiglaucomatoase și miotice, codul ATC: S01EC54

Mecanism de acțiune

SIMBRINZA conține două substanțe active: brinzolamidă și tartrat de brimonidină. Aceste două componente scad presiunea intraoculară (PIO) la pacienți cu glaucom cu unghi deschis (GUD) și hipertensiunea oculară (HTO) prin suprimarea formării umorii apoase în cadrul procesului ciliar la nivel ocular. Deși atât brinzolamida și cât și brimonidina scad PIO prin suprimarea formării umorii apoase, mecanismele lor de acțiune sunt diferite.

Brinzolamida acționează prin inhibarea anhidrazei carbonice (AC-II) în epiteliul ciliar reducând formarea de ioni de bicarbonat cu reducerea suplimentară a transportului de sodiu și fluide la nivelul epiteliului ciliar, conducând la scăderea formării umorii apoase. Brimonidina, un agonist al receptorilor alfa-2 adrenergici, inhibă adenilat ciclaza și suprimă formarea umorii apoase AMPc-dependentă. În plus, administrarea brimonidinei are ca rezultat o intensificare a fluxului uveoscleral.

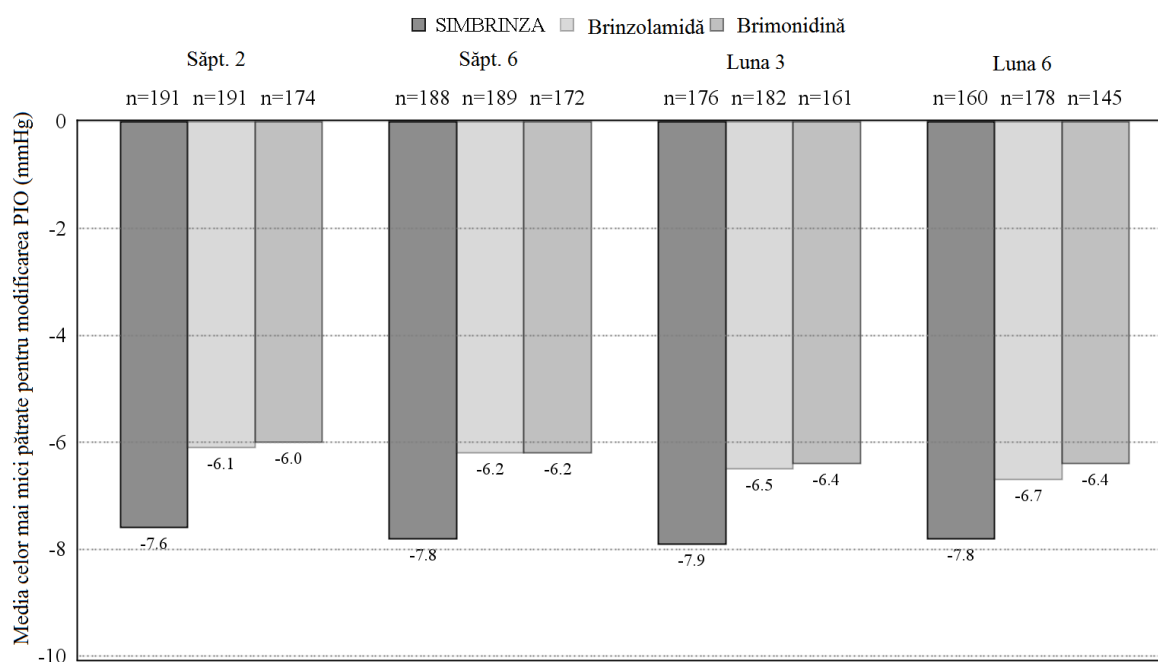
Efecte farmacodinamice

Eficacitate și siguranță clinică

Monoterapie

În cadrul unui studiu clinic controlat, cu durată de 6 luni, pentru evaluarea contribuției elementelor, care a înrolat 560 pacienți cu glaucom cu unghi deschis (inclusiv pseudoexfoliativ sau cu dispersia pigmentului) și/sau hipertensiune oculară care, în opinia investigatorului, erau insuficient controlați prin monoterapie sau care erau deja în tratament cu multiple medicamente pentru scăderea PIO și care aveau o valoare medie a PIO diurne de 26 mmHg la momentul inițial, efectul de scădere a valorii medii a PIO diurne pentru tratamentul cu SIMBRINZA administrat de două ori pe zi a fost de aproximativ 8 mmHg. La toate vizitele din timpul studiului au fost observate reduceri statistice superioare ale mediei PIO diurne în cadrul tratamentului cu SIMBRINZA comparativ cu brinzolamidă 10 mg/ml sau brimonidină 2 mg/ml administrate de două ori pe zi (Figura 1).

Figura 1. Modificarea mediei^a PIO diurne (ora 09:00, + 2 h, + 7 h) comparativ cu momentul inițial (mmHg) – Studiul pentru determinarea contribuției elementelor



^aMedia celor mai mici pătrate este obținută dintr-un model statistic care include centrul de studiu, valorile PIO măsurate la ora 09:00 la momentul inițial, și măsurători ale PIO corelate pentru fiecare pacient. Toate diferențele între tratamente (SIMBRINZA comparativ cu componentele individuale) au fost statistic semnificative cu o valoare $p=0,0001$ sau inferioară.

Valoarea medie a reducerii PIO față de momentul inițial, la fiecare moment al determinării de la fiecare vizită a fost mai mare cu SIMBRINZA (6-9 mmHg) comparativ cu monoterapia fie cu brinzolamidă (5-7 mmHg) sau cu brimonidină (4-7 mmHg). Reducerile medii procentuale ale PIO cu SIMBRINZA față de momentul inițial au variat de la 23 la 34%. Procentul de pacienți cu o valoare PIO sub 18 mmHg a fost mai mare în grupul de tratament cu SIMBRINZA comparativ cu grupul de tratament cu brinzolamidă la 11 din 12 evaluări până în luna a 6-a și a fost mai mare în grupul de tratament cu SIMBRINZA comparativ cu grupul de tratament cu brimonidină la toate cele 12 de evaluări până în luna a 6-a. La momentul de determinare + 2 ore (ora corespunzătoare vârfului de eficacitate matinală) pentru vizita principală de eficacitate din luna a 3-a, procentul de pacienți cu valoarea PIO sub 18 mmHg a fost de 68,8% la grupul SIMBRINZA, 42,3% la grupul de tratament cu brinzolamidă și de 44,0% în grupul de tratament cu brimonidină.

În cadrul unui studiu clinic controlat, de non-inferioritate, cu durata de 6 luni, care a înrolat 890 pacienți cu glaucom cu unghi deschis (inclusiv pseudoexfoliativ sau cu dispersia pigmentului) și/sau hipertensiune oculară care, în opinia investigatorului erau insuficient controlați prin monoterapie sau care erau deja în tratament cu medicamente multiple pentru scăderea PIO și care aveau o valoare medie a PIO diurne între 26-27 mmHg la momentul inițial, a fost demonstrată non-inferioritatea SIMBRINZA comparativ cu brinzolamidă 10 mg/ml + brimonidină 2 mg/ml administrate concomitent la toate vizitele din timpul studiului în ceea ce privește reducerea medie a PIO diurne comparativ cu momentul inițial (Tabelul 1).

Tabelul 1. Comparație privind modificarea medie a PIO diurne (mmHg) comparativ cu momentul inițial– Studiu pentru demonstrarea non-inferiorității

Vizita	SIMBRINZA Media ^a	Brinzolamidă + Brimonidină Media ^a	Media diferenței ^a (ÎI 95%)
Săpt. 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Săpt. 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Luna 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Luna 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)
^a Media celor mai mici pătrate este obținută dintr-un model statistic care include centrul de studiu, valorile PIO măsurate la ora 09:00 la momentul inițial, și măsurători ale PIO corelate pentru fiecare pacient			

Reduceri medii ale PIO față de momentul inițial, la fiecare moment al determinării de la fiecare vizită au fost similare în cazul tratamentului cu SIMBRINZA sau cu componentele individuale administrate concomitent (7-10 mmHg). Reducerile medii procentuale ale PIO Cu SIMBRINZA, față de momentul inițial au variat între 25-37%. Procentul de pacienți cu o valoare a PIO sub 18 mmHg a fost similar la vizitele de studiu pentru același moment al determinării până în luna a 6-a la grupurile de tratament cu SIMBRINZA și Brinzolamidă + Brimonidină. La momentul de determinare + 2 ore (ora corespunzătoare vârfului de eficacitate matinală) pentru vizita principală de eficacitate din luna a 3-a, procentul de pacienți cu valoarea PIO sub 18 mmHg a fost de 71,6% la ambele grupuri de tratament.

Tratament adjuvant

Datele clinice privind utilizarea SIMBRINZA ca terapie adjuvantă terapiei cu analogi de prostaglandină (PGA) au arătat, de asemenea, o eficacitate superioară a asocierii SIMBRINZA + PGA comparativ cu PGA în monoterapie în scăderea PIO. În studiul CQVJ499A2401, asocierea SIMBRINZA + PGA (adică travoprost, latanoprost sau bimatoprost) a demonstrat o eficacitate superioară în scăderea PIO față de valoarea inițială comparativ cu Vehicul + PGA după 6 luni de tratament, cu o diferență între tratamente în ceea ce privește modificarea medie ajustată față de valoarea inițială a PIO diurnă de -3,44 mmHg (ÎI 95%, -4,2, -2,7; valoare $p < 0,001$).

Datele clinice privind utilizarea SIMBRINZA ca terapie adjuvantă terapiei cu asocierea în doză fixă travoprost-maleat de timolol picături oftalmice, soluție, au arătat, de asemenea, o eficacitate superioară a asocierii SIMBRINZA + travoprost-maleat de timolol picături oftalmice, comparativ cu travoprost-maleat de timolol în monoterapie. În studiul CQVJ499A2402, asocierea SIMBRINZA + travoprost-maleat de timolol picături oftalmice a demonstrat o eficacitate superioară în scăderea PIO față de valoarea inițială comparativ cu Vehicul + travoprost-maleat de timolol, picături oftalmice, după 6 luni de tratament, cu o diferență între tratamente în ceea ce privește modificarea medie ajustată față de valoarea inițială a PIO diurnă de -2,15 mmHg (ÎI 95%, -2,8, -1,5; valoare $p < 0,001$).

Profilul de siguranță al SIMBRINZA în terapia adjuvantă a fost similar celui observat pentru SIMBRINZA în monoterapie.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța pentru terapia adjuvantă pentru o perioadă de timp de peste 6 săptămâni.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu SIMBRINZA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul glaucomului și al hipertensiunii oculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare topică oculară, brinzolamida se absoarbe prin corneea. Substanța este de asemenea absorbită și în circulația sistemică unde se leagă puternic de anhidraza carbonică din eritrocite. Concentrațiile plasmatice sunt foarte mici. La om, timpul de înjumătățire în sângele total este prelungit (> 100 zile), datorită legării de anhidraza carbonică din eritrocite.

După administrare topică, brimonidina este absorbită rapid la nivel ocular. La iepuri, concentrațiile maxime oculare s-au atins în mai puțin de o oră, în cele mai multe cazuri. Concentrațiile plasmatice maxime umane au fost < 1 ng/ml și au fost obținute în decurs de < 1 oră. Concentrațiile plasmatice scad cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2-3 ore. Administrarea pe termen lung nu conduce la acumulare.

În cadrul unui studiu clinic cu administrare topică oculară care a evaluat farmacocinetica sistemică a SIMBRINZA administrată de două sau de trei ori pe zi comparativ cu brinzolamida și brimonidina administrate individual, folosind aceleași două doze, farmacocinetica brinzolamidei și a N-dezetil-brinzolamidei la starea de echilibru în sângele total a fost similară între produsul combinație și brinzolamida administrată ca monoterapie. De asemenea, farmacocinetica plasmatică la starea de echilibru a brimonidinei din produsul combinație a fost similară celei observate pentru brimonidina administrată ca monoterapie, cu excepția grupului de tratament cu SIMBRINZA cu administrare de două ori pe zi, pentru care valoarea medie a $ASC_{0-12 \text{ ore}}$ a fost cu aproximativ 25% mai mică decât cea pentru brimonidina în monoterapie cu administrare de două ori pe zi.

Distribuție

Studiile la iepuri au arătat că în urma administrării topice, concentrațiile maxime oculare de brinzolamidă se regăsesc în țesuturile anterioare, cum sunt corneea, conjunctiva, umoarea apoasă și corpul ciliar și iris. Retenția în țesuturile oculare este prelungită datorită legării de anhidraza carbonică. Brinzolamida se leagă în proporție moderată (circa 60%) de proteinele plasmatice umane.

Brimonidina prezintă afinitate pentru țesuturile oculare pigmentate, în special corpul ciliar și iris, datorită proprietăților sale cunoscute de legare de melanină. Cu toate acestea, datele clinice și non-clinice de siguranță indică faptul că este bine tolerată și sigură în cazul administrării pe termen lung.

Metabolizare

Brinzolamida este metabolizată de izoenzimele citocromului hepatic P450, în special CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9. Metabolitul primar este N-dezetil-brinzolamidă, urmat de metabolii N-dezmetoxipropil și O-dezmetil, precum și un analog de acid N-propionic format prin oxidarea catenei laterale N-propil a O-dezmetil brinzolamidei. La concentrații de cel puțin 100 de ori peste valorile sistemice maxime, brinzolamida și N-dezetil-brinzolamida nu inhibă izoenzimele citocromului P450.

Brimonidina este metabolizată extensiv de oxidaza aldehydă hepatică cu formarea de 2-oxobrimonidină, 3-oxobrimonidină, metabolii principali fiind 2,3-dioxobrimonidină. Se observă de asemenea și clivajul oxidativ al inelului imidazolină la 5-bromo-6-guanidin-quinoxalină.

Eliminare

Brinzolamida se elimină nemodificată în principal în urină. La om, brinzolamida și N-dezetil-brinzolamida recuperate în urină reprezentau aproximativ 60 și respectiv 6% din doză. Datele obținute la șobolani au indicat o oarecare excreție biliară (aproximativ 30%), în principal sub formă de metabolii.

Brimonidina se elimină în principal în urină sub formă de metaboliți. La șobolani și maimuțe, metaboliții urinari au reprezentat între 60 și 75% din dozele orale sau intravenoase.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica brinzolamidei este în mod inerent non-lineară, datorită legării saturabile de anhidraza carbonică din sângele total și diferite țesuturi. Expunerea la starea de echilibru nu crește în mod proporțional cu doza.

În schimb, brimonidina prezintă o farmacocinetică lineară pentru intervalul de doze terapeutice.

Relație(i) farmacocinetică(i)/farmacodinamică(e)

SIMBRINZA este conceput pentru acțiune locală la nivel ocular. Evaluarea expunerii oculare umane la doze eficiente nu este fezabilă. Nu a fost stabilită relația farmacocinetică/farmacodinamică pentru scăderea presiunii intraoculare la om.

Alte grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii cu SIMBRINZA pentru a determina efectele vârstei, rasei și insuficienței renale sau hepatice. Un studiu cu brinzolamidă la o populație de origine japoneză comparativ cu subiecți non-japonezi a indicat o farmacocinetică sistemică similară între cele două grupuri. Într-un studiu cu brinzolamidă la subiecți cu insuficiență renală, a fost demonstrată o creștere de 1,6 până la 2,8 ori a expunerii sistemice la brinzolamidă și N-desetil-brinzolamidă între subiecții sănătoși și cei cu insuficiență renală moderată. Această creștere a concentrațiilor de eritrocite la starea de echilibru a materialului asociat cu substanța nu a inhibat activitatea anhidrazei carbonice în eritrocite la valori care să fie asociate cu reacții adverse sistemice. Cu toate acestea, produsul combinație nu este recomandat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut).

C_{max}, ASC și timpul de înjumătățire al brimonidinei sunt similare la vârstnici (> 65 ani) comparativ cu subiecții tineri adulți. Nu au fost evaluate efectele insuficienței renale și hepatice asupra farmacocineticii sistemice a brimonidinei. Având în vedere expunerea sistemică scăzută la brimonidină după administrarea oftalmică locală, este de așteptat ca modificările expunerii plasmatică să nu fie relevante clinic.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica sistemică a brinzolamidei și brimonidinei, administrate în monoterapie sau în asociere nu a fost studiată la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Brinzolamida

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea în doză unică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

În studiile non-clinice pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, indicând o relevanță mică pentru utilizarea clinică. La iepuri, doze orale de brinzolamidă toxice pentru mamă, de până la 6 mg/kg/zi (de 261 ori doza clinică zilnică recomandată de 23 μg/kg/zi), nu au evidențiat nici un efect asupra dezvoltării fetale. La șobolani, dozele de 18 mg/kg/zi (de 783 ori doza clinică zilnică recomandată), dar nu și cele de 6 mg/kg/zi, au condus la o ușoară reducere a osificării craniului și sternului la fete. Aceste rezultate au fost asociate cu acidoza metabolică, cu scăderea creșterii greutatei corporale la femele și scăderea greutatei fetale. Scăderi dependente de doză ale

greutății fetale au fost observate la puii femelelor tratate cu 2-18 mg/kg/zi. În timpul alăptării, valoarea dozei care nu producea efecte adverse la pui a fost de 5 mg/kg/zi.

Brimonidina

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea la doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benزالconiu
Propilenglicol
Carbomer 974P
Acid boric
Manitol
Clorură de sodiu
Tiloxapol
Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

4 săptămâni după prima deschidere

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de joasă densitate (PEJD), rotund, opac, cu capacitate de 8 ml, cu vârful picurătorului din PEJD și capac alb cu filet din polipropilenă conținând 5 ml suspensie.

Cutie cu 1 sau 3 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/933/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 iulie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE FLACON 5 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml picături oftalmice, suspensie
brinzolamidă/tartrat de brimonidină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de suspensie conține brinzolamidă 10 mg și tartrat de brimonidină 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de benзалconiu, propilenglicol, carbomer 974P, acid boric, manitol, clorură de sodiu, tiloxapol, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă purificată. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Picături oftalmice, suspensie

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare oftalmică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se arunca după 4 săptămâni de la prima deschidere.

Data deschiderii:

Data deschiderii (1):

Data deschiderii (2):

Data deschiderii (3):

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Simbrinza

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml picături oftalmice
brinzolamidă/tartrat de brimonidină

Administrare oftalmică

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml picături oftalmice, suspensie brinzolamidă/tartrat de brimonidină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este SIMBRINZA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați SIMBRINZA
3. Cum să utilizați SIMBRINZA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIMBRINZA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIMBRINZA și pentru ce se utilizează

SIMBRINZA conține două substanțe active, brinzolamidă și tartrat de brimonidină. Brinzolamida aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de anhidrază carbonică iar tartratul de brimonidină aparține unui grup de medicamente numite alfa-2 agoniști ai receptorilor adrenergici. Ambele substanțe acționează împreună pentru a reduce presiunea din interiorul ochiului.

SIMBRINZA este utilizat pentru a reduce presiunea din interiorul ochiului la pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) care au boli de ochi numite glaucom sau hipertensiune oculară și la care presiunea crescută din interiorul ochiului nu poate fi controlată în mod eficient cu un singur medicament.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați SIMBRINZA

Nu utilizați SIMBRINZA

- dacă sunteți alergic la brinzolamidă sau la tartratul de brimonidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la sulfonamide (exemplele includ medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat și al infecțiilor și de asemenea diuretice (utilizate pentru eliminarea apei)
- dacă luați inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (exemplele includ medicamente pentru tratamentul depresiei sau al bolii Parkinson) sau anumite antidepresive. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente antidepresive
- dacă aveți probleme severe ale rinichilor
- dacă aveți aciditate crescută în sânge (o afecțiune numită acidoză hipercloremică)
- la sugari și copii cu vârsta sub 2 ani.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați SIMBRINZA, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului dacă aveți în prezent sau ați avut în trecut următoarele afecțiuni:

- probleme ale ficatului
- un tip de presiune crescută în interiorul ochiului numită glaucom cu unghi îngust
- uscăciune a ochiului sau probleme ale corneei
- boală cardiacă coronariană (simptomele pot include dureri în piept sau senzație de apăsare în piept, dificultăți de respirație sau sufocare), insuficiență cardiacă, presiune arterială crescută sau scăzută
- depresie
- circulație perturbată sau deficitară a sângelui (cum sunt boala Raynaud, sindromul Raynaud sau insuficiență cerebrală)
- dacă ați prezentat vreodată o erupție severă, pe piele, sau descuamare a pielii, vezicule și/sau ulcerații la nivelul gurii după ce ați utilizat SIMBRINZA sau alte medicamente.

Aveți grijă deosebită când administrați SIMBRINZA:

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, în asociere cu tratamentul cu brinzolamidă. Opreți administrarea SIMBRINZA și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave la nivelul pielii, descrise la pct. 4.

Dacă purtați lentile de contact moi, nu utilizați picăturile atunci când purtați lentilele, vezi mai jos pct. „Utilizarea lentilelor de contact - SIMBRINZA conține clorură de benzalconiu”).

Copii și adolescenți

SIMBRINZA nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la această categorie de vârstă. Este foarte important ca acest medicament să nu fie utilizat la copiii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. „Nu utilizați SIMBRINZA” de mai sus) pentru că este improbabil ca acesta să fie sigur.

SIMBRINZA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

SIMBRINZA poate afecta sau poate fi afectat de alte medicamente pe care le utilizați, inclusiv alte picături pentru ochi pentru tratamentul glaucomului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau intenționați să luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru scăderea presiunii arteriale
- medicamente pentru inimă, inclusiv digoxină (utilizată pentru tratarea afecțiunilor inimii)
- alte medicamente pentru glaucom, care tratează, de asemenea, boala de altitudine, cunoscute sub numele de acetazolamidă, metazolamidă și dorzolamidă
- medicamente care pot afecta metabolismul cum sunt clorpromazină, metilfenidat și rezerpină
- medicamente antivirale, antiretrovirale (folosite pentru a trata virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV)) sau antibiotice
- medicamente antifungice
- inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), sau antidepresive inclusiv amitriptilină, nortriptilină, clomipramină, mianserin, venlafaxină și duloxetină
- anestezice
- sedative, opiacee, sau barbiturice

De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă se modifică doza unuia dintre medicamentele pe care le luați în prezent.

SIMBRINZA împreună cu alcool etilic

În cazul în care consumați alcool etilic în mod regulat, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. SIMBRINZA poate fi afectat de alcoolul etilic.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Femeile care pot rămâne gravide sunt sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu SIMBRINZA. Nu se recomandă utilizarea SIMBRINZA în timpul sarcinii. Nu utilizați SIMBRINZA decât dacă acest lucru vă este recomandat în mod clar de către medicul dumneavoastră.

Dacă alăptați, SIMBRINZA poate trece în laptele matern. Nu se recomandă utilizarea SIMBRINZA în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți observa că vederea vă este încețoșată sau anormală pentru o perioadă de timp după utilizarea SIMBRINZA. De asemenea, la unii pacienți, SIMBRINZA poate provoca amețeli, somnolență sau oboseală.

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât după dispariția simptomelor.

Utilizarea lentilelor de contact - SIMBRINZA conține clorură de benzalconiu

Acest medicament conține 0,15 mg mg clorură de benzalconiu per fiecare 5 ml care este echivalent cu 0,03 mg/ml.

Clorura de benzalconiu poate fi absorbită de lentilele de contact și poate modifica culoarea acestora. Trebuie să îndepărtați lentilele de contact înainte de utilizarea acestui medicament și să le puneți la loc după 15 minute. Clorura de benzalconiu poate determina iritație la nivelul ochilor în special dacă aveți senzație de uscăciune la nivelul ochilor sau afecțiuni ale corneei (învelișul transparent din zona din față a ochiului). Dacă după utilizarea acestui medicament aveți manifestări anormale, înțepături sau durere la nivelul ochiului, adresați-vă medicului dumneavoastră.

3. Cum să utilizați SIMBRINZA

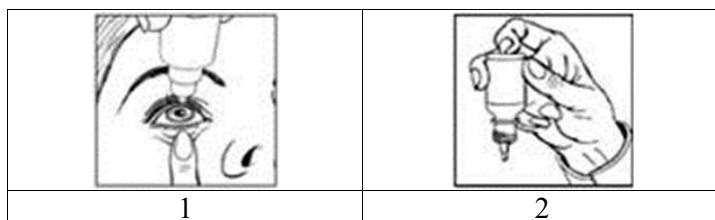
Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, optometristul (opticianul) sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, optometristul (opticianul) sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizați SIMBRINZA numai ca picături pentru ochi. A nu se înghiți sau injecta.

Doza recomandată este de o picătură în ochiul sau ochii afectați, de două ori pe zi. A se utiliza la aceeași oră în fiecare zi.

Cum să utilizați

Spălați-vă pe mâini înainte să începeți.



A se agita bine înainte de utilizare.

Răsuciți capacul flaconului. După ce îndepărtați capacul, dacă sigiliul este desprins, îndepărtați-l înainte de a utiliza medicamentul.

Nu atingeți picurătorul cu degetele la deschiderea sau închiderea flaconului. Aceasta poate infecta picăturile.

Țineți flaconul cu vârful în jos, între degetul mare și celelalte degete.

Înclinați capul pe spate.

Trageți pleoapa inferioară în jos cu ajutorul unui deget curat, până când se formează un „buzunar” între pleopă și ochi. Picătura va cădea aici (figura 1).

Aduceți vârful flaconului aproape de ochi. Vă puteți ajuta și de o oglindă.

Nu atingeți picurătorul de ochi, pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe. Aceasta poate infecta picăturile.

Apăsăți ușor la baza flaconului astfel încât la o apăsare să eliberați câte o picătură de SIMBRINZA.

Nu strângeți flaconul: acesta este proiectat astfel încât o apăsare ușoară la bază este suficientă (figura 2).

Pentru a reduce cantitatea de medicament care poate ajunge în restul corpului după aplicarea picăturilor pentru ochi, închideți ochiul și apăsăți ușor cu un deget colțul ochiului, lângă nas timp de cel puțin 2 minute.

Dacă vă administrați picături în ambii ochi, repetați aceste etape și pentru celălalt ochi. Nu este necesar să închideți și să agitați flaconul înainte de aplicarea la celălalt ochi. Închideți bine capacul flaconului, imediat după utilizare.

Dacă folosiți și alte picături pentru ochi împreună cu SIMBRINZA, așteptați cel puțin cinci minute între utilizarea SIMBRINZA și a celorlalte picături.

Dacă o picătură nu ajunge în ochi, încercați din nou.

Dacă utilizați mai mult SIMBRINZA decât trebuie

Clătiți-vă ochii cu apă caldă. Nu vă mai administrați altă picătură înaintea celei care urmează în mod obișnuit.

Adulții care au înghițit accidental medicamente care conțin brimonidină au prezentat scădere a numărului de bătăi ale inimii, scădere a presiunii arteriale, care poate fi urmată de creștere a presiunii arteriale, insuficiență cardiacă, dificultăți de respirație și efecte la nivelul sistemului nervos. Dacă se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

La copiii care au înghițit accidental medicamente care conțin brimonidină au fost raportate reacții adverse grave. Semnele au inclus somnolență, stare de leșin, scădere a temperaturii corporale, paloare și dificultăți de respirație. În cazul în care se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă SIMBRINZA a fost înghițit accidental, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați SIMBRINZA

Continuați cu următoarea doză pe care trebuie să o luați în mod obișnuit. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Nu utilizați mai mult de o picătură în ochiul(ii) afectat(ți) de două ori pe zi.

Dacă încetați să utilizați SIMBRINZA

Nu opriți utilizarea SIMBRINZA fără să discutați în prealabil cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul cu SIMBRINZA presiunea din interiorul ochiului nu va mai fi controlată, ceea ce poate duce la pierderea vederii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse, vă rugăm să opriți utilizarea acestui medicament și să solicitați imediat asistență medicală, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții la acest medicament. Frecvența reacțiilor alergice la acest medicament nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- reacții severe pe piele, inclusiv erupții pe piele sau roșeață sau mâncărimi pe corp sau la nivelul ochilor
- probleme de respirație
- dureri în piept, bătăi de inimă neregulate

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă resimțiți oboseală extremă sau amețeli.

Următoarele reacții adverse au fost observate cu SIMBRINZA și alte medicamente care conțin doar brinzolamidă sau brimonidină.

Opriți administrarea SIMBRINZA și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- zone înroșite, plate, în formă de țintă sau circulară, la nivelul trunchiului, frecvent cu vezicule în zona centrală, descuamarea pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții la nivelul ochiului: conjunctivită alergică (alergie la nivelul ochiului), inflamare a suprafeței ochiului, durere la nivelul ochiului, disconfort la nivelul ochiului, vedere încețoșată sau anormală, înroșire a ochilor
- Reacții adverse generale: somnolență, amețeli, gust neplăcut, uscăciune a gurii

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Reacții la nivelul ochiului: deteriorare a suprafeței ochiului cu pierdere de celule, inflamație a pleoapelor, depozite pe suprafața ochiului, sensibilitate la lumină, umflare a ochilor (afectând corneea sau pleoapele), ochi uscat, secreții la nivelul ochiului, ochi apos, înroșire a pleoapelor, senzații anormale sau scăzute la nivelul ochilor, ochi obosiți, scădere a vederii, vedere dublă, particule de medicament în ochi.
- Reacții adverse generale: scădere a presiunii arteriale, dureri în piept, bătăi neregulate ale inimii, bătăi rare sau dese ale inimii, palpitații, tulburări ale somnului (insomnie), coșmaruri, depresie, stare de slăbiciune generalizată, dureri de cap, amețeli, nervozitate, iritabilitate, senzația generală de a fi bolnav, pierdere a memoriei, dificultăți de respirație, astm bronșic, sângerări din nas, simptome de răceală, uscăciune a nasului sau gâtului, dureri în gât, iritații în gât, tuse, nas care curge, nas înfundat, strănut, infecție a sinusurilor, congestie a pieptului, zgomote în urechi, indigestie, gaze la nivel intestinal sau dureri de stomac, greață, diaree, vărsături, senzație anormală la nivelul gurii, creștere a simptomelor alergice pe piele, erupție pe piele, senzație anormală la nivelul pielii, cădere a părului, mâncărime generalizată, creștere a cantității de clor din sânge, sau scădere a numărului de celule roșii din sânge la analizele de sânge, durere, dureri de spate, dureri musculare sau spasme musculare, dureri de rinichi, cum sunt dureri în partea de jos a spatelui, scădere a libidoului, dificultăți sexuale la pacienții de sex masculin.

Foarte rare (pot afecta mai puțin de 1 din 10 000 de persoane)

- Reacții la nivelul ochiului: scădere în dimensiuni a pupilei
- Reacții adverse generale: leșin, creștere a presiunii arteriale

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacții la nivelul ochiului: încetinire a creșterii genelor
- Reacții adverse generale: tremor, scădere a senzațiilor, pierdere a gustului, valori anormale ale funcției ficatului observate în analizele de sânge, umflare a feței, dureri articulare, urinare frecventă, dureri în piept, umflare a extremităților, zone înroșite, plate, în formă de țintă sau circulară, la nivelul trunchiului, frecvent cu vezicule în zona centrală, descuamarea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, care pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Aceste erupții grave pe piele pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, optometristului (opticianului) sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIMBRINZA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

Aruncați flaconul după 4 săptămâni de la prima deschidere pentru a preveni infecțiile și utilizați un flacon nou. Notați data deschiderii pe cutie în spațiul prevăzut în acest scop.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați optometristul (opticianul) sau farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIMBRINZA

- Substanțele active sunt brinzolamidă și tartrat de brimonidină. Un ml de suspensie conține brinzolamidă 10 mg și tartrat de brimonidină 2 mg, echivalent cu brimonidină 1,3 mg.
- Celelalte componente sunt clorură de benzalconiu (vezi pct. 2 Utilizarea lentilelor de contact - „SIMBRINZA conține clorură de benzalconiu”), propilenglicol, carbomer 974P, acid boric, manitol, clorură de sodiu, tiloxapol, acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu și apă purificată.

Conține cantități foarte mici de acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu pentru a menține nivelul de aciditate (nivelul pH-ului) în limite normale.

Cum arată SIMBRINZA și conținutul ambalajului

SIMBRINZA picături oftalmice, suspensie, este un lichid (suspensie de culoare albă până la aproape albă), furnizat într-un ambalaj ce conține unul sau trei flacoane din plastic de 5 ml cu capac cu filet.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Cranach Pharma GmbH
Tel: +49 40 3803837-10

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.