

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 2 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 0,03 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, suspenzija (kapljice za oko)

bela do belkasta, enakomerna suspenzija, pH 6,5 (približno)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje zvišanega očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, pri katerih z monoterapijo ni mogoče doseči zadostnega znižanja očesnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih, vključno s starostniki

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila SIMBRINZA v prizadeto oko (oči) dvakrat na dan.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti posamezen odmerek, naj nadaljuje zdravljenje z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Jetrna in/ali ledvična okvara

Študij z zdravilom SIMBRINZA pri bolnikih z jetrno okvaro še niso izvedli, zato je pri tej skupini bolnikov priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Študij z zdravilom SIMBRINZA še niso izvedli pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri tistih s hiperkloremično acidozo. Ker se brinzolamid iz zdravila SIMBRINZA in njegov presnovek izločata predvsem skozi ledvice, je zdravilo SIMBRINZA kontraindicirano pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIMBRINZA pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Iz varnostnih razlogov je zdravilo SIMBRINZA kontraindicirano za znižanje zvišanega očesnega tlaka pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, pri katerih z monoterapijo ni mogoče doseči zadostnega znižanja očesnega tlaka (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Bolnike poučite, naj pred uporabo dobro pretresejo kapalni vsebnik.

Sistemsko absorpcijo zdravila bolnik zmanjša z zaprtjem nazolakrimalnega kanala in vek za 2 minuti. Tako lahko doseže zmanjšanje sistemskih neželenih učinkov in povečanje lokalne aktivnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).

Kontaminacijo vrha kapalke in suspenzije preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom kapalnega vsebnika ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin. Bolnike poučite, da mora biti kapalni vsebnik tesno zaprt, ko ni v uporabi.

Zdravilo SIMBRINZA se lahko uporablja sočasno z drugimi topikalnimi očesnimi zdravili za zniževanje očesnega tlaka. Če bolnik uporablja več kot eno topikalno očesno zdravilo, naj zdravila uporablja z razmikom najmanj 5 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na sulfonamide (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z antidepresivi, ki vplivajo na prevajanje impulzov v noradrenergičnem živčnem sistemu (npr. tricikličnimi antidepresivi in mianserinom) (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hiperkloremično acidozo.

Novorojenčki in dojenčki, mlajši od 2 let (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tega zdravila ne smete injicirati. Bolnike tudi poučite, da zdravila SIMBRINZA ne smejo zaužiti.

Očesni učinki

Študij zdravila SIMBRINZA še niso izvedli pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja, zato pri njih uporaba tega zdravila ni priporočljiva.

Morebitnega učinka brinzolamida na delovanje roženičnega endotelija še niso raziskovali pri bolnikih z okvaro roženice (posebno pri tistih z majhnim številom endotelijskih celic). Natančneje, v raziskavah niso obravnavali bolnikov, ki nosijo kontaktne leče, zato priporočamo skrbno spremljanje teh bolnikov med uporabo brinzolamida, saj lahko zaviralci karboanhidraze vplivajo na hidracijo roženice in bi pri njih nošenje kontaktnih leč lahko povečalo tveganje za okvaro roženice (za nadaljnja navodila o nošenju kontaktnih leč glejte spodaj pod 'Benzalkonijev klorid'). Tudi pri drugih bolnikih z okvaro roženice, npr. pri tistih s sladkorno boleznijo ali distrofijo roženice, priporočamo skrbno spremljanje bolnika.

Brimonidinijev tartrat lahko povzroči očesne alergijske reakcije. Če sumite na alergijsko reakcijo, prekinite zdravljenje s tem zdravilom. Pri uporabi brimonidinijevega tartrata so poročali tudi o zapoznelih očesnih preobčutljivostnih reakcijah in nekatere od njih so bile povezane z zvišanjem očesnega tlaka.

Morebitnih učinkov po prenehanju zdravljenja z zdravilom SIMBRINZA niso proučevali. Čeprav pri uporabi zdravila SIMBRINZA niso proučevali trajanja učinka na znižanje očesnega tlaka, je pričakovati, da ta učinek pri brinzolamidu traja od 5 do 7 dni. Pri brimonidinu učinek na znižanje očesnega tlaka lahko traja dalj časa.

Sistemiški učinki

Zdravilo SIMBRINZA vsebuje brinzolamid, ki je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze in se tudi pri topikalni uporabi absorbira sistemsko. Pri topikalni uporabi se lahko pojavijo enake vrste neželenih učinkov zdravila kot pri sulfonamidih, kar vključuje Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Zdravnik naj ob predpisovanju zdravila bolnika seznani z znaki in simptomi kožnih reakcij in nato bolnika skrbno spremlja glede pojavljanja kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti na zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom SIMBRINZA takoj ukiniti.

Srčne bolezni

Po uporabi zdravila SIMBRINZA so pri nekaterih bolnikih opazili majhno znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi zdravila SIMBRINZA z zdravili, kot so antihipertenzivi in/ali kardiotonični glikozidi, ter pri bolnikih s hudo ali nestabilno in nenadzorovano srčnožilno boleznijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo SIMBRINZA je treba uporabljati previdno pri bolnikih z depresijo, možgansko ali koronarno insuficienco, Raynaudovo boleznijo, ortostatsko hipotenzijo ali obliterantnim tromboangiitisom.

Motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja

Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Zdravilo SIMBRINZA vsebuje brinzolamid, ki je zaviralec karboanhidraze in se tudi pri topikalni uporabi absorbira sistemsko. Pri njegovi topikalni uporabi se lahko torej pojavijo enake vrste neželenih učinkov, kot se pojavljajo pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze (t.j. motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja) (glejte poglavje 4.5).

Zaradi možnega tveganja za metabolično acidozo je treba zdravilo SIMBRINZA uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro. Zdravilo SIMBRINZA je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

Študij z zdravilom SIMBRINZA še niso izvedli pri bolnikih z jetrno okvaro, zato je treba pri takšnih bolnikih zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Miselna pozornost

Uporaba peroralnih zaviralcev karboanhidraze lahko zmanjša sposobnost starostnikov za opravljanje nalog, ki zahtevajo miselno pozornost in/ali telesno koordinacijo. Zdravilo SIMBRINZA se absorbira sistemsko, zato se to lahko zgodi tudi pri njegovi topikalni uporabi (glejte poglavje 4.7).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIMBRINZA pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, še nista bili dokazani. Pri novorojenčkih in majhnih otrocih, ki so prejeli brimonidin v kapljicah za oko v okviru medicinskega zdravljenja prirojenega glavkoma, so poročali o simptomih prevelikega odmerjanja brimonidina (vključno z izgubo zavesti, hipotenzijo, hipotonijo, bradikardijo, hipotermijo, cianozo in apnejo). Zdravilo SIMBRINZA je torej kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje otrok, starih 2 leti ali več (posebno tistih, ki so stari od 2 do 7 let in imajo telesno maso < 20 kg), ni priporočljivo zaradi nevarnosti neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.9).

Benzalkonijev klorid

Zdravilo SIMBRINZA vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje očesa in je zanj tudi znano, da spremeni barvo mehkih kontaktnih leč. Stiku z mehкими kontaktnimi lečami se je treba izogibati. Bolnikom svetujte, naj kontaktne leče odstranijo pred vkapanjem zdravila SIMBRINZA in naj po vkapanju počakajo najmanj 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Poročali so tudi, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa in tistih, ki imajo težave z roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja drugih zdravil z zdravilom SIMBRINZA niso izvedli.

Zdravilo SIMBRINZA je kontraindicirano pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce monoaminooksidaze, in pri bolnikih na antidepresivih, ki vplivajo na prevajanje impulzov v noradrenergičnem živčnem sistemu (npr. tricikličnih antidepresivih in mianserinu), (glejte poglavje 4.3). Triciklični antidepresivi lahko zmanjšajo hipotenzivni odziv očesa na zdravilo SIMBRINZA.

Zaradi nevarnosti za aditivno delovanje ali povečanje učinka je potrebna previdnost z depresorji centralnega živčnega sistema (npr. alkoholom, barbiturati, opiat, sedativi ali anestetiki).

Ni podatkov o koncentracijah kateholaminov v krvi po uporabi zdravila SIMBRINZA. Svetujemo pa previdnost pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem kateholaminov v krvi (npr. klorpromazinom, metilfenidatom, rezerpinom ter zaviralci ponovnega privzema serotonina in norepinefrina).

Zdravila iz razreda agonistov adrenergičnih receptorjev alfa (npr. brimonidinijev tartrat) lahko zmanjšajo srčni utrip in znižajo krvni tlak. Po uporabi zdravila SIMBRINZA so pri nekaterih bolnikih opazili majhno znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi zdravil, kot so antihipertenzivi in kardiotonični glikozidi, in zdravila SIMBRINZA svetujemo previdnost.

Tudi pri uvedbi (ali spremembi odmerka) sočasnih sistemsko uporabljenih zdravil (ne glede na farmacevtsko obliko), ki lahko medsebojno delujejo z α -adrenergičnimi agonisti ali ovirajo njihovo delovanje, t.j. agonistov ali antagonistov adrenergičnih receptorjev (npr. izoprenalina, prazosina), je priporočljiva previdnost.

Brinzolamid je zaviralec karboanhidraze in čeprav se uporablja topikalno, se absorbira sistemsko. Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo SIMBRINZA, je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze ob topikalni uporabi brinzolamida, obstaja nevarnost za aditivno delovanje z znanimi sistemskimi učinki zaviralcev karboanhidraze. Sočasna uporaba zdravila SIMBRINZA in peroralnih zaviralcev karboanhidraze torej ni priporočljiva.

Izoencimi citokroma P-450, ki so odgovorni za presnovo brinzolamida, so CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Pričakujemo, da bodo zaviralci izoencima CYP3A4, kot npr. ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir in troleandomicin zavirali presnovo brinzolamida preko CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 svetujemo previdnost. Vendar pa je kopičenje

brinzolamida malo verjetno, saj se zdravilo izloča predvsem preko ledvic. Brinzolamid ni zaviralec izoencimov citokroma P-450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila SIMBRINZA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Po sistemski uporabi (peroralnem prisilnem hranjenju) brinzolamid ni bil teratogen pri podganah in kuncih. Študije na živalih z uporabo peroralnega brimonidina ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. V študijah na živalih je brimonidin v omejenih količinah prehajal skozi placento v krvni obtok ploda (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila SIMBRINZA ni priporočljiva v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se topikalno uporabljeno zdravilo SIMBRINZA izloča v materino mleko. Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih, ki so na voljo, so pokazali, da se po peroralni uporabi v materino mleko izločajo minimalne količine brinzolamida. Tudi peroralno uporabljen brimonidin se izloča v materino mleko, zato zdravila SIMBRINZA ne smete uporabljati pri materah, ki dojijo.

Plodnost

Predklinični podatki ne kažejo učinkov brinzolamida ali brimonidina na plodnost. Ni podatkov o učinkih topikalne očesne uporabe zdravila SIMBRINZA na plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo SIMBRINZA ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo SIMBRINZA lahko povzroči omotico, utrujenost in/ali dremavost, kar lahko zmanjša bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Začasno zamegljen vid ali druge motnje vida lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če ima po vkapanju bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati stroje.

Peroralni zaviralci karboanhidraze lahko zmanjšajo sposobnost starostnikov za opravljanje del, pri katerih je potrebna miselna zbranost in/ali dobra telesna koordinacija (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih preskušanjih z uporabo zdravila SIMBRINZA dvakrat na dan so bili najpogostejši neželeni učinki očesna hiperemija in očesne alergijske reakcije, ki so se pojavili pri približno 6-7 % bolnikov, disgevizija (grenak ali nenavaden okus v ustih po vkapanju zdravila) pa se je pojavila pri približno 3 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom SIMBRINZA v odmerkih dvakrat na dan ter v kliničnih študijah in spremljanju v obdobju trženja posameznih učinkovin, brinzolamida in brimonidina. Razvrščeni so v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki

(<1/10 000) ali pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni: nazofaringitis ² , faringitis ² , sinusitis ² Neznana: rinitis ²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni: zmanjšanje števila eritrocitov ² , povečana vrednost klorida v krvi ²
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivost ³
Psihiatrične motnje	Občasni: apatija ² , depresija ^{2,3} , depresivno razpoloženje ² , nespečnost ¹ , zmanjšana spolna sla ² , nočne more ² , živčnost ²
Bolezni živčevja	Pogosti: somnolenca ¹ , omotica ³ , disgevizija ¹ Občasni: glavobol ¹ , motorična disfunkcija ² , amnezija ² , motnje spomina ² , parestezija ² Zelo redki: sinkopa ³ Neznana: tremor ² , hipestezija ² , agevizija ²
Očesne bolezni	Pogosti: očesna alergija ¹ , keratitis ¹ , očesna bolečina ¹ , neprijeten občutek v očesu ¹ , zamegljen vid ¹ , neobičajen vid ³ , očesna hiperemija ¹ , blea očesna veznica ³ Občasni: erozija roženice ¹ , edem roženice ² , blefaritis ¹ , roženični depoziti (keratinski precipitati) ¹ , bolezni veznice (papile) ¹ , fotofobija ¹ , fotopsija ² , otekanje očesa ² , edem vek ¹ , edem veznice ¹ , suho oko ¹ , izcedek iz očesa ¹ , zmanjšana ostrina vida ² , povečano solzenje ¹ , pterigij ² , eritem vek ¹ , vnetje Meibomovih žlez ² , diplopija ² , bleščanje ² , hipestezija očesa ² , pigmentacija beločnice ² , subkonjunktivalna cista ² , neobičajen občutek v očesu ¹ , astenopija ¹ Zelo redki: uveitis ³ , mioza ³ Neznana: motnje vida ² , madaroza ²
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni: vertigo ¹ , tinitus ²
Srčne bolezni	Občasni: srčno-dihalna stiska ² , angina pectoris ² , aritmija ³ , palpitanje ^{2,3} , nepravilen srčni utrip ² , bradikardija ^{2,3} , tahikardija ³
Žilne bolezni	Občasni: hipotenzija ¹ Zelo redki: hipertenzija ³
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni: dispneja ² , hiperaktivnost bronhijev ² , faringolaringealna bolečina ² , suho žrelo ¹ , kašelj ² , epistaksa ² , kongestija sluznice zgornjih dihal ² , kongestija nosne sluznice ¹ , rinoreja ² , draženje žrela ² , suhost nosne sluznice ¹ , kapljanje izcedka po zadnji strani žrela ¹ , kihanje ² Neznana: astma ²
Bolezni prebavil	Pogosti: suha usta ¹ Občasni: dispepsija ¹ , ezofagitis ² , neprijeten občutek v trebuhu ¹ , diareja ² , bruhanje ² , navzea ² , pogosto odvajanje blata ² , napenjanje ² , hipestezija v ustih ² , parestezije v ustih ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznana: nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ²
Bolezni kože in podkožja	Občasni: kontaktni dermatitis ¹ , urtikarija ² , izpuščaj ² , makulopapulozni izpuščaj ² , generalizirani pruritus ² , alopecija ² , napeta koža ² Neznana: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4), obrazni edem ³ , dermatitis ^{2,3} , eritem ^{2,3}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni: bolečine v hrbtu ² , mišični spazmi ² , mialgija ² Neznana: artralgija ² , bolečine v udih ²

Bolezni sečil	Občasni: ledvične bolečine ² Neznana: polakisurija ²
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: motnje erekcije ²
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni: bolečine ² , tiščanje v prsnem košu ² , nenavadno počutje ² , občutek nemira ² , razdražljivost ² , ostanki zdravila ¹ Neznana: bolečine v prsnem košu ² , periferni edem ^{2,3}
¹ neželeni učinek, ki so ga opazili pri uporabi zdravila SIMBRINZA ² dodatni neželeni učinek, ki so ga opazili pri monoterapiji z brinzolamidom ³ dodatni neželeni učinek, ki so ga opazili pri monoterapiji z brimonidinom	

Opis izbranih neželenih učinkov

Disgevizija je bila najpogostejši sistemski neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila SIMBRINZA (3,4 %). Verjetno ga povzroča prehajanje kapljic za oko v nazofarinks skozi nazolakrimalni kanal, pripisujejo pa ga predvsem brinzolamidu v zdravilu SIMBRINZA. Pogostnost tega pojava lahko zmanjšamo z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali z nežnim priprtjem veke po vkapanju zdravila (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo SIMBRINZA vsebuje brinzolamid, ki je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze s sistemsko absorpcijo. Uporaba sistemskih zaviralcev karboanhidraze je običajno združena s pojavom učinkov na prebavila, živčevje, kri, ledvice in presnovo. Enake vrste neželenih učinkov, kot jih pripisujejo peroralnim zaviralcem karboanhidraze, se lahko pojavljajo tudi pri topikalni uporabi.

Med neželene učinke, ki so običajno povezani z brimonidinom v zdravilu SIMBRINZA, sodijo tudi nastanek očesnih alergijskih reakcij, utrujenost in/ali dremavost ter suha usta. Uporaba brimonidina je bila povezana z minimalnim znižanjem krvnega tlaka. Nekateri bolniki, ki so prejeli odmerke zdravila SIMBRINZA, so imeli podobno znižanje krvnega tlaka, kot so ga opažali pri bolnikih, zdravljenih z brimonidinom v obliki monoterapije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila SIMBRINZA, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Pri bolniku je treba ohranjati proste dihalne poti.

Zaradi učinkovine brinzolamid v zdravilu SIMBRINZA se lahko pojavijo motnje ravnovesja elektrolitov, stanje acidoze in morda tudi učinki na živčni sistem. Spremljati morate serumske koncentracije elektrolitov (še posebej kalija) in pH vrednost krvi.

Na voljo so zelo omejeni podatki o nenamernem zaužitju učinkovine brimonidin, ki je v zdravilu SIMBRINZA, pri odraslih. Edini neželeni učinek, ki so ga prijavili doslej, je bil hipotenzija. Poročali so, da je hipotenzivni epizodi pozneje sledila povratna hipertenzija.

Peroralno preveliko odmerjanje drugih agonistov adrenergičnih receptorjev alfa-2 je vodilo do simptomov, kot so hipotenzija, astenija, bruhanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, depresija dihanja in epileptični napadi.

Pediatrična populacija

Po nenamernem zaužitju učinkovine brimonidin zdravila SIMBRINZA pri otrocih so poročali o pojavu resnih neželenih učinkov. Preiskovanci so imeli simptome depresije centralnega živčnega sistema, običajno z začasno komo ali nizko stopnjo zavesti, letargijo, somnolenco, hipotonijo, bradikardijo, hipotermijo, bledico, depresijo dihanja in apnejo. Potrebovali so sprejem na oddelk za intenzivno nego, po potrebi tudi z intubacijo. Poročali so, da so vsi preiskovanci popolnoma okrevali, običajno v 6 do 24 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očne bolezni, zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, oznaka ATC: S01EC54

Mehanizem delovanja

Zdravilo SIMBRINZA vsebuje dve učinkovini: brinzolamid in brimonidinijev tartrat. Ti dve učinkovini znižata očesni tlak pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja in očesno hipertenzijo z zmanjševanjem izločanja prekatne vodke iz ciliarnih grebenov v očesu. Čeprav tako brinzolamid kot brimonidin znižujeta očesni tlak z zmanjševanjem izločanja prekatne vodke, pa sta njuna mehanizma delovanja različna.

Brinzolamid deluje z zaviranjem delovanja encima karboanhidraze (CA-II) v ciliarnem epiteliju ter tako zmanjša tvorbo bikarbonatnih ionov, s posledičnim zmanjšanjem transporta natrija in tekočine skozi ciliarni epitelij, kar vodi do zmanjšane nastajanja prekatne vodke. Brimonidin je agonist adrenergičnih receptorjev alfa-2, ki zavira encim adenilat-ciklazo ter zmanjšuje tvorbo prekatne vodke, ki je odvisna od cAMP. Poleg tega uporaba brimonidina vodi tudi do povečanja odtekanja prekatne vodke po uveoskleralni poti.

Farmakodinamični učinki

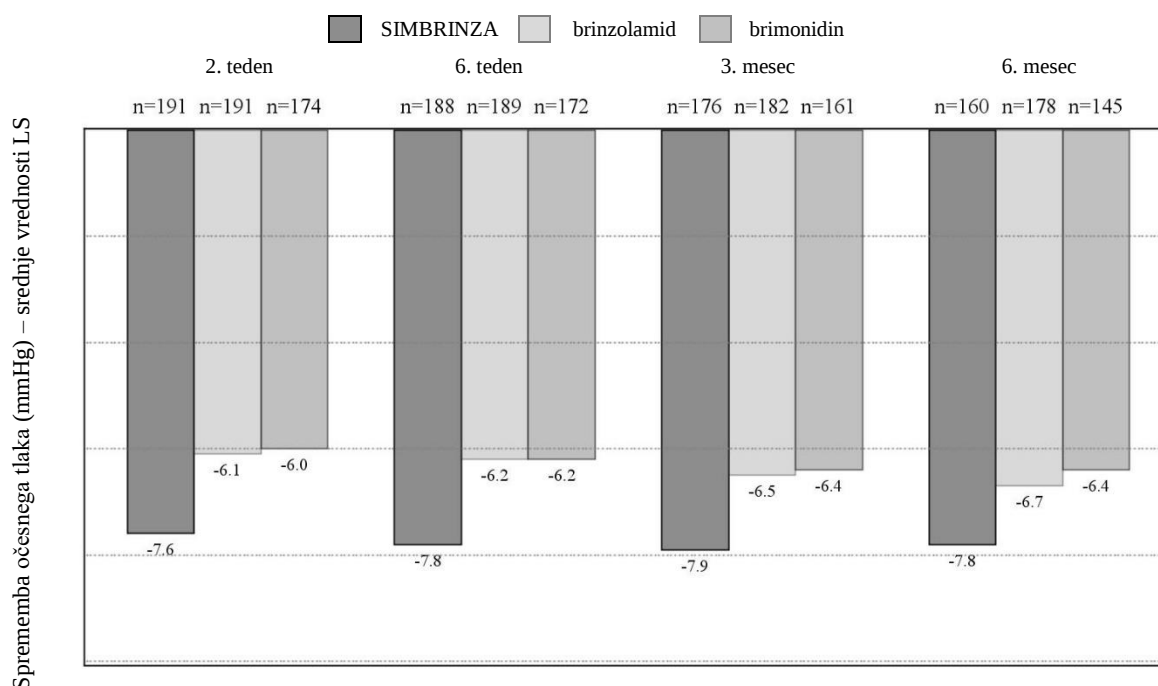
Klinična učinkovitost in varnost

Monoterapija

V šestmesečni, kontrolirani klinični študiji o prispevkih posameznih elementov pri 560 bolnikih z glavkomom odprtega zakotja (vključno s komponentama psevdooksfoliacije ali disperzije pigmenta) in/ali očesno hipertenzijo, za katere so raziskovalci menili, da pri njih glavkom ni zadostno nadzorovan z monoterapijo ali celo z jemanjem več zdravil za zniževanje očesnega tlaka, in ki so imeli srednjo začetno vrednost očesnega tlaka čez dan 26 mmHg, je srednje znižanje očesnega tlaka čez dan pri uporabi zdravila SIMBRINZA v odmerjanju dvakrat na dan znašalo približno 8 mmHg. Pri uporabi zdravila SIMBRINZA so ugotovili statistično večje zmanjšanje srednje vrednosti očesnega tlaka čez dan v primerjavi z brinzolamidom v odmerku 10 mg/ml ali brimonidinom v odmerku 2 mg/ml dvakrat na dan pri vseh obiskih skozi ves čas študije (slika 1).

Slika 1

Srednja vrednost^a spremembe očesnega tlaka čez dan (ob 9. uri zjutraj + 2 uri + 7 ur) od začetne vrednosti (v mmHg) – študija prispevka posameznih elementov



^aSrednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov, izpeljane iz statističnega modela z upoštevanjem mesta izvajanja študije, začetnih vrednosti očesnega tlaka ob 9.00 uri zjutraj in ustreznih meritev očesnega tlaka pri posameznem bolniku.

Vse razlike v zdravljenju (zdravilo SIMBRINZA v primerjavi s posameznimi učinkovinami) so bile statistično značilne z vrednostjo $p=0,0001$ ali manj.

Doseženo srednje znižanje očesnega tlaka glede na začetne vrednosti na vsaki časovni točki in ob vsakem obisku je bilo večje pri zdravljenju z zdravilom SIMBRINZA (od 6 do 9 mmHg) kot pa pri monoterapiji bodisi z brinzolamidom (od 5 do 7 mmHg) ali brimonidinom (od 4 do 7 mmHg). Srednji odstotek zmanjšanih vrednosti očesnega tlaka glede na začetne vrednosti se je pri uporabi zdravila SIMBRINZA gibal med 23 in 34 %. Odstotki bolnikov z izmerjenim očesnim tlakom manj kot 18 mmHg so bili večji v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, kot v skupini, ki je prejela brinzolamid, pri 11 od 12 pregledov v času do 6. meseca in so bili tudi večji v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, kot v skupini, ki je prejela brimonidin, pri vseh 12 pregledih do 6. meseca. Na časovni točki + 2 uri (ki ustreza jutranjemu vrhu učinkovitosti zdravila) na obisku za ugotavljanje primarne učinkovitosti v 3. mesecu je znašal odstotek bolnikov z vrednostjo očesnega tlaka manj kot 18 mmHg 68,8 % v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, 42,3 % v skupini, ki je prejela brinzolamid, in 44,0 % v skupini, ki je prejela brimonidin.

V šestmesečni, kontrolirani klinični študiji neinferiornosti, v katero je bilo vključenih 890 bolnikov z glavkomom odprtega zakotja (vključno s komponentama psevdooksfoliacije ali disperzije pigmenta) in/ali očesno hipertenzijo, za katere so raziskovalci menili, da pri njih glavkom ni zadostno nadzorovan z monoterapijo ali že z jemanjem več zdravil za zniževanje očesnega tlaka, in ki so imeli srednjo začetno vrednost očesnega tlaka čez dan od 26 do 27 mmHg, so dokazali neinferiornost zdravila SIMBRINZA v primerjavi s sočasnimi odmerki brinzolamida 10 mg/ml in brimonidina 2 mg/ml, pri vseh obiskih v času trajanja študije z ozirom na srednje znižanje očesnega tlaka čez dan v primerjavi z začetnimi vrednostmi (preglednica 1).

Preglednica 1 Primerjava srednje spremembe vrednosti očesnega tlaka čez dan (mmHg) glede na začetne vrednosti – študija neinferiornosti

Obisk	SIMBRINZA srednja vrednost ^a	Brinzolamid + brimonidin srednja vrednost ^a	Razlika srednja vrednost ^a (95% IZ)
2. teden	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
6. teden	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
3. mesec	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
6. mesec	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)
^a Srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov, izpeljane iz statističnega modela z upoštevanjem mesta izvajanja študije, začetnih vrednosti očesnega tlaka ob 9.00 uri zjutraj in ustreznih meritev očesnega tlaka pri posameznem bolniku			

Doseženo srednje znižanje očesnega tlaka glede na začetne vrednosti na vsaki časovni točki in ob vsakem obisku pri zdravljenju z zdravilom SIMBRINZA ali s posameznima učinkovinama, danima sočasno, je bilo podobno (od 7 do 10 mmHg). Srednji odstotek zmanjšanih vrednosti očesnega tlaka glede na začetne vrednosti se je pri uporabi zdravila SIMBRINZA gibal med 25 % in 37 %. Odstotki bolnikov z izmerjenim očesnim tlakom manj kot 18 mmHg so bili podobni ob vseh obiskih v okviru študije za isto časovno točko do 6. meseca zdravljenja, tako v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, kot v skupini, ki je prejela brinzolamid in brimonidin. Na časovni točki + 2 uri (ki ustreza jutranjemu vrhu učinkovitosti zdravila) na obisku za ugotavljanje primarne učinkovitosti v 3. mesecu je znašal odstotek bolnikov z vrednostjo očesnega tlaka manj kot 18 mmHg 71,6 % v obeh študijskih skupinah.

Dodatna terapija

Klinični podatki o uporabi zdravila SIMBRINZA kot dodatne terapije poleg uporabe analogov prostaglandina (PGA) so tudi pokazali, da kombinacija zdravila SIMBRINZA in analoga prostaglandina bolj učinkovito znižuje očesni tlak kot samostojna uporaba analoga prostaglandina. V študiji CQVJ499A2401 so dokazali, da je kombinacija zdravila SIMBRINZA in analoga prostaglandina (to je travoprost, latanoprost ali bimatoprost) po 6 tednih zdravljenja bolj učinkovito znižala očesni tlak od izhodišča kot vehikel in analog prostaglandina, pri čemer je bila razlika med obema načinoma zdravljenja (razlika na model prilagojene povprečne spremembe vrednosti očesnega tlaka čez dan od izhodiščne) -3,44 mmHg (95-odstotni IZ (interval zaupanja): -4,2, -2,7; vrednost $p < 0,001$).

Klinični podatki o uporabi zdravila SIMBRINZA kot dodatne terapije poleg uporabe fiksne kombinacije travoprost in timololijevega maleata v obliki kapljic za oko, raztopina so prav tako pokazali, da kombinacija zdravila SIMBRINZA in kapljic za oko s travoprostom in timololijevim maleatom bolj učinkovito znižuje očesni tlak kot samostojna uporaba kombinacije travoprost in timololijevega maleata. V študiji CQVJ499A2402 so dokazali, da je kombinacija zdravila SIMBRINZA in kapljic za oko s travoprostom in timololijevim maleatom po 6 tednih zdravljenja bolj učinkovito znižala očesni tlak od izhodišča kot vehikel in kapljice za oko s travoprostom in timololijevim maleatom, pri čemer je bila razlika med obema načinoma zdravljenja (razlika na model prilagojene povprečne spremembe vrednosti očesnega tlaka čez dan od izhodiščne) -2,15 mmHg (95-odstotni IZ: -2,8, -1,5; vrednost $p < 0,001$).

Varnostni profil zdravila SIMBRINZA kot dodatne terapije je bil podoben kot pri uporabi zdravila SIMBRINZA v monoterapiji.

O učinkovitosti in varnosti več kot 6-tedenske uporabe dodatne terapije ni podatkov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom SIMBRINZA za vse podskupine pediatrične populacije v zdravljenju glavkoma in očesne hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po topikalni okularni uporabi zdravila se brinzolamid absorbira skozi roženico. Učinkovina se absorbira tudi v sistemski krvni obtok, kjer se močno veže na karboanhidrazo v eritrocitih. Njene plazemske koncentracije so zelo nizke. Razpolovni čas izločanja iz polne krvi pri človeku je podaljšana (>100 dni) zaradi vezave na karboanhidrazo v eritrocitih.

Brimonidin se po topikalni okularni uporabi hitro absorbira v oko. Pri kuncih so bile največje očesne koncentracije v večini primerov dosežene v manj kot eni uri. Največje plazemske koncentracije pri človeku znašajo <1 ng/ml in so tudi dosežene v manj kot eni uri. Plazemske koncentracije upadajo z razpolovnim časom približno 2 do 3 ur. Med dolgoročno uporabo zdravila ne prihaja do njegovega kopičenja.

V klinični študiji topikalne okularne uporabe zdravila za primerjavo sistemske farmakokinetike zdravila SIMBRINZA, uporabljenega dvakrat ali trikrat na dan, in posameznih enakih odmerkov brinzolamida ter brimonidina je bila farmakokinetika brinzolamida in N-desetilbrinzolamida v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi kombiniranega zdravila podobna kot pri uporabi samega brinzolamida. Tudi plazemska farmakokinetika brimonidina iz kombiniranega zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja je bila podobna vrednostim samostojno uporabljenega brimonidina, z izjemo skupine, ki se je zdravila z zdravilom SIMBRINZA dvakrat na dan, pri kateri je bila srednja vrednost AUC_{0-12 h} približno 25 % nižja kot pri samostojno uporabljenem brimonidinu v odmerjanju dvakrat na dan.

Porazdelitev

Študije pri kuncih so pokazale, da so najvišje koncentracije brinzolamida v očesu po njegovi topikalni uporabi dosežene v sprednjih tkivih, kot so roženica, veznica, prekatna vodka ter šarenica in ciliarnik. Njegovo zadrževanje v očesnih tkivih je podaljšano zaradi vezave na karboanhidrazo. Brinzolamid se zmerno (približno 60 %) veže na plazemske proteine pri človeku.

Zaradi znane vezave na melanin kaže brimonidin afiniteto za pigmentirana očesna tkiva, še posebej za šarenico in ciliarnik, vendar klinični in predklinični podatki o njegovi varnosti kažejo, da ga bolniki dobro prenašajo in je varen tudi pri dolgotrajni uporabi.

Biotransformacija

Brinzolamid se presnavlja z izoencimi jetnega citokroma P450, to so CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Njegov glavni presnovek je N-desetilbrinzolamid, sledijo pa mu N-desmetoksiopropil in O-desmetilni presnovki, poleg tega pa tudi analog N-propionske kisline, ki nastane z oksidacijo N-propilne stranske verige O-desmetilbrinzolamida. Brinzolamid in N-desetilbrinzolamid ne zavirata izoencimov citokroma P450 pri koncentracijah, ki predstavljajo najmanj 100-kratnik največjih sistemskih vrednosti.

Brimonidin se obsežno presnovi z jetno aldehydno oksidazo s tvorbo 2-oksobrimonidina, 3-oksobrimonidina in 2,3-dioksobrimonidina kot glavnih presnovkov. Opazili so tudi oksidativni razcep imidazolinskega obroča na 5-bromo-6-gvanidinokinoksalin.

Izločanje

Brinzolamid se izloča predvsem z urinom, v nespremenjeni obliki. Pri človeku je brinzolamid v urinu obsegal približno 60 % odmerka, N-desetilbrinzolamid pa 6 % odmerka. Podatki pri podganah so pokazali tudi nekaj izločanja z žolčem (približno 30 %), predvsem v obliki presnovkov.

Tudi brimonidin se izloča predvsem z urinom, v obliki presnovkov. Pri podganah in opicah so presnovki v seču obsegali od 60 % do 75 % peroralnega ali intravenskega odmerka.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika brinzolamida je nelinearna zaradi nasičenosti vezave na karboanhidrazo v polni krvi in različnih tkivih. Izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja ne narašča sorazmerno odmerku.

Nasprotno pa ima brimonidin linearno farmakokinetiko v razponu kliničnih terapevtskih odmerkov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zdravilo SIMBRINZA je namenjeno za lokalno delovanje v očesu. Ocena očesne izpostavljenosti zdravilu pri človeku pri uporabi učinkovitih odmerkov ni izvedljiva. Farmakokinetičnih in farmakodinamičnih razmerij v zvezi z znižanjem očesnega tlaka pri človeku niso ugotavljali.

Druge posebne populacije

Pri zdravilu SIMBRINZA niso izvedli študij za določitev vpliva starosti, rase in ledvične ali jetrne okvare. Študija uporabe brinzolamida pri japonskih preiskovancih v primerjavi z ne-japonskimi je pokazala podobno sistemsko farmakokinetiko pri obeh skupinah. Študija, v kateri so preiskovanci z ledvično okvaro uporabljali brinzolamid, je pokazala 1,6- do 2,8-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti brinzolamidu in N-desetilbrinzolamidu pri preiskovancih z normalno oziroma zmerno ledvično okvaro. Povečanje koncentracij z učinkovino povezanih snovi v eritrocitih v stanju dinamičnega ravnovesja ni zaviralo aktivnosti karboanhidraze v eritrocitih do takšne stopnje, da bi bilo povezano s sistemskimi neželenimi učinki. Kljub temu pa kombinirano zdravilo ni priporočljivo za uporabo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/minuto).

Vrednosti C_{max} , AUC in razpolovni čas izločanja brimonidina pri starostnikih (>65 let starosti) so podobne kot pri mlajših odraslih. Vpliva ledvične in jetrne okvare na sistemsko farmakokinetiko brimonidina niso ovrednotili. Glede na majhno stopnjo sistemske izpostavljenosti brimonidinu po njegovi topikalni očesni uporabi lahko pričakujemo, da spremembe plazemske izpostavljenosti zdravilu ne bodo klinično pomembne.

Pediatrična populacija

Sistemske farmakokinetike brinzolamida in brimonidina pri njuni samostojni uporabi ali v kombinaciji pri pediatričnih bolnikih niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Brinzolamid

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj so opazili učinke samo pri izpostavljenostih, ki so bile toliko večje od največje izpostavljenosti pri človeku, da so jih lahko šteli za nepomembne za klinično uporabo. Pri kuncih peroralni in za samice toksični odmerki brinzolamida do 6 mg/kg/dan (261-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka 23 µg/kg/dan) niso pokazali nobenih učinkov na razvoj ploda. Pri podganah so odmerki 18 mg/kg/dan (783-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka), ne pa 6 mg/kg/dan, povzročili nekoliko zmanjšano osifikacijo lobanje in sternalnih reber plodov. Ti izsledki so bili povezani z metabolično acidozo in z zmanjšanim pridobivanjem telesne mase pri samicah ter zmanjšano telesno maso plodov. Od odmerka odvisno zmanjšanje telesne mase plodov so opazili pri mladičih samic, ki so prejemale od 2 do 18 mg/kg/dan. Med dojenjem je odmerek brez neželenih učinkov pri mladičih znašal 5 mg/kg/dan.

Brimonidin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
propilenglikol
karbomer 974P
boroava kislina
manitol
natrijev klorid
tiloksapol
klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

4 tedne po prvem odprtju

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

8 ml okrogli neprozorni kapalni vsebniki iz polietilena nizke gostote s kapalnim delom iz polietilena nizke gostote in belo polipropilensko navojno zaporko, ki vsebujejo po 5 ml suspenzije.

Škatla z 1 ali 3 kapalnimi vsebniki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/933/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. julij 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 20. februar 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. december 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.