

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oční kapky, suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg a brimonidini tartras 2 mg, což odpovídá brimonidinum 1,3 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml suspenze obsahuje 0,03 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, suspenze (oční kapky).

Bílá až krémově bílá homogenní suspenze, pH 6,5 (přibližně).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, u nichž monoterapie nevede k dostatečnému snížení NOT (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých včetně starších osob

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku SIMBRINZA do postiženého oka (očí) dvakrát denně.

Vynechaná dávka

Dojde-li k vynechání dávky, má léčba pokračovat další plánovanou dávkou.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Přípravek SIMBRINZA nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater, a proto se u této populace doporučuje postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Přípravek SIMBRINZA nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] < 30 ml/min) ani u pacientů s hyperchloremickou acidózou. Jelikož brinzolamid, který je složkou přípravku SIMBRINZA, a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami, je přípravek SIMBRINZA u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SIMBRINZA u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Z bezpečnostních důvodů je přípravek SIMBRINZA kontraindikován u novorozenců, kojenců a batolat ve věku do 2 let ke snížení zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) u glaukomu s otevřeným úhlem nebo oční hypertenze, u nichž monoterapie nevede k dostatečnému snížení NOT (viz bod 4.3).

Způsob podání

Oční podání.

Pacienty je třeba poučit, aby lahvičku před použitím dobře protřepali.

Při použití nazolakrimální okluze a uzavření očního víčka na dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. To může vést ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokálního působení (viz bod 4.4).

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů. Pacienty je třeba poučit, aby v době, kdy přípravek nepoužívají, uchovávali lahvičku pevně uzavřenou.

Přípravek SIMBRINZA lze používat souběžně s jinými topickými oftalmologickými léčivými přípravky ke snížení nitroočního tlaku. Při použití více než jednoho lokálního oftalmologika se musí léčivé přípravky podávat s odstupem nejméně 5 minut.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na sulfonamidy (viz bod 4.4).

Pacienti léčení inhibitorem monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

Pacienti užívající antidepresiva, která ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin) (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Pacienti s hyperchloremickou acidózou.

Novorozenci, kojenci a batolata ve věku do 2 let (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek se nemá podávat injekčně. Pacienty je třeba poučit, aby přípravek SIMBRINZA nepolykali.

Účinky na oko

Přípravek SIMBRINZA nebyl hodnocen u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

Možný účinek brinzolamidu na funkci endotelu rohovky nebyl zkoumán u pacientů s poškozením rohovky (zejména u pacientů s nízkým počtem endoteliálních buněk). Přípravek nebyl hodnocen konkrétně u pacientů používajících kontaktní čočky. Doporučuje se tyto pacienty při používání brinzolamidu pečlivě sledovat, neboť inhibitory karboanhydrázy mohou ovlivňovat hydrataci rohovky a nošení kontaktních čoček by mohlo zvýšit riziko poškození rohovky (další instrukce k používání kontaktních čoček jsou uvedeny v odstavci „Benzalkonium-chlorid“). Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s poškozením rohovky, jako jsou pacienti s diabetem mellitem nebo dystrofií rohovky.

Brimonidin-tartarát může způsobovat oční alergické reakce. Při výskytu alergických reakcí je nutné léčbu ukončit. Při používání brimonidin-tartarátu byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, z nichž některé byly spojeny se zvýšením NOT.

Potenciální účinky po ukončení léčby přípravkem SIMBRINZA nebyly hodnoceny. Přestože nebyla hodnocena doba trvání účinků přípravku SIMBRINZA na snížení NOT, očekává se, že účinek brinzolamidu na snížení NOT bude trvat 5–7 dní. Účinek brimonidinu na snížení NOT může trvat i déle.

Systémové účinky

Přípravek SIMBRINZA obsahuje brinzolamid, sulfonamidový inhibitor karboanhydrázy, a přestože je podáván lokálně, absorbuje se systémově. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí léku, jaké lze přisuzovat sulfonamidům, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a pozorně sledováni kvůli kožním reakcím. Objeví-li se známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, používání přípravku SIMBRINZA má být ihned ukončeno.

Srdeční poruchy

Po podání přípravku SIMBRINZA byly u některých pacientů pozorovány malé poklesy krevního tlaku. Doporučuje se postupovat opatrně při souběžném používání přípravku SIMBRINZA s určitými léčivými přípravky, jako jsou antihypertenziva a/nebo srdeční glykosidy, nebo v případě pacientů se závažným nebo nestabilním a nekompensovaným kardiovaskulárním onemocněním (viz bod 4.5).

Přípravek SIMBRINZA se má používat s opatrností u pacientů s depresí, cerebrální nebo koronární insuficiencí, Raynaudovým fenoménem, ortostatickou hypotenzí nebo obliterující trombangiitidou.

Poruchy acidobazické rovnováhy

Poruchy acidobazické rovnováhy byly hlášeny u perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy. Přípravek SIMBRINZA obsahuje brinzolamid, inhibitor karboanhydrázy a vstřebává se systémově, přestože je podáván lokálně. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí, jaké lze přisuzovat perorálně podávaným inhibitorům karboanhydrázy (tj. poruchy acidobazické rovnováhy) (viz bod 4.5).

Přípravek SIMBRINZA má být používán s opatrností u pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin z důvodu možného rizika metabolické acidózy. Přípravek SIMBRINZA je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Přípravek SIMBRINZA nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater, a proto je třeba při léčbě těchto pacientů postupovat opatrně (viz bod 4.2).

Duševní bdělost

Perorálně podávané inhibitory karboanhydrázy mohou negativně ovlivnit schopnost vykonávat úkoly vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci u starších pacientů. Přípravek SIMBRINZA je absorbován systémově, a proto může při lokálním podání dojít k systémové absorpci (viz bod. 4.7).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SIMBRINZA u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let nebyly stanoveny. Symptomy předávkování brimonidinem (zahrnující ztrátu vědomí, hypotenzi, hypotonii, bradykardii, hypotermii, cyanózu a apnoe) byly hlášeny u novorozenců, kojenců a batolat, kterým byly podávány oční kapky s brimonidinem v rámci léčby kongenitálního glaukomu. Přípravek SIMBRINZA je proto kontraindikován u dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.3).

Léčba dětí ve věku od 2 let (především dětí ve věku 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností < 20 kg) se nedoporučuje vzhledem k možnému riziku nežádoucích účinků souvisejících s centrálním nervovým systémem (viz bod 4.9).

Benzalkonium-chlorid

Přípravek SIMBRINZA obsahuje benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka a je o něm známo, že zabarvuje měkké kontaktní čočky. Je potřebné se vyhnout kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Pacienti musí být poučeni, aby si před aplikací přípravku SIMBRINZA vyjmuli kontaktní čočky a vyčkali 15 minut před opětovným nasazením kontaktních čoček do očí.

Bylo rovněž hlášeno, že benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s přípravkem SIMBRINZA.

Přípravek SIMBRINZA je kontraindikován u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy a u pacientů léčených antidepresivy, která ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin) (viz bod 4.3). Tricyklická antidepresiva mohou zastínit hypotenzní reakci oka na léčbu přípravkem SIMBRINZA.

V případě užívání látek tlumících centrální nervový systém (např. alkoholu, barbiturátů, opiátů, sedativ nebo anestetik) se doporučuje postupovat opatrně z důvodu možného aditivního či potencujícího účinku.

Nejsou k dispozici žádné údaje o hladině katecholaminů v oběhovém systému po podání přípravku SIMBRINZA. Doporučuje se však postupovat opatrně u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a vychytávání cirkulujících aminů (např. chlorpromazinu, methyلفenidátu, reserpinu, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu).

Přípravky ze třídy α -adrenergních agonistů (např. brimonidin-tartarát) mohou snížit pulz a krevní tlak. Po podání přípravku SIMBRINZA byly u některých pacientů pozorovány mírné poklesy krevního tlaku. Doporučuje se postupovat opatrně při souběžném používání takových léčivých přípravků, jako jsou antihypertenziva a/nebo srdeční glykosidy, s přípravkem SIMBRINZA.

Doporučuje se postupovat opatrně při zahajování (nebo změně dávkování) souběžné léčby systémově podávanými léčivými přípravky (bez ohledu na jejich lékovou formu), které mohou interagovat s α -adrenergními agonisty nebo ovlivnit jejich účinek, tj. agonisty nebo antagonisty adrenergních receptorů (např. izoprenalinem, prazosinem).

Brinzolamid je inhibitor karboanhydrázy a vstřebává se systémově, přestože je podáván lokálně. Poruchy acidobazické rovnováhy byly hlášeny u perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy. U pacientů používajících přípravek SIMBRINZA je nutné vzít v úvahu možnost interakcí.

U pacientů, kteří užívají perorálně inhibitor karboanhydrázy a lokálně brinzolamid, existuje potenciál k rozšíření známých systémových účinků inhibice karboanhydrázy. Souběžné podávání přípravku SIMBRINZA a perorálně podávaných inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Izoenzymy cytochromu P-450 zodpovědné za metabolismus brinzolamidu zahrnují enzymy CYP3A4 (hlavní), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Předpokládá se, že inhibitory enzymu CYP3A4, jako jsou ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir a troleandomycin, budou prostřednictvím CYP3A4 inhibovat metabolismus brinzolamidu. Při souběžném podávání inhibitorů CYP3A4 se doporučuje postupovat opatrně. Kumulace brinzolamidu je však nepravděpodobná, neboť je vylučován převážně ledvinami. Brinzolamid není inhibitorem izoenzymů cytochromu P-450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku SIMBRINZA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Brinzolamid nebyl po systémovém podání (perorálně zavedenou sondou) teratogenní u potkanů ani králíků. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky. Ve studiích na zvířatech prostupoval brimonidin placentou a v omezené míře vstupoval do fetálního oběhu (viz bod 5.3). Podávání přípravku SIMBRINZA se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lokální přípravek SIMBRINZA vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly, že se brinzolamid po perorálním podání vylučuje do mateřského mléka v minimální míře. Perorálně podávaný brimonidin se vylučuje do mateřského mléka. Přípravek SIMBRINZA se nemá u kojících žen používat.

Fertilita

Neklinické údaje neprokazují žádné účinky brinzolamidu nebo brimonidinu na fertilitu. O účinku přípravku SIMBRINZA na fertilitu u lidí po lokálním očním podání nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek SIMBRINZA má středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek SIMBRINZA může způsobit závrať, únavu a/nebo ospalost, což může negativně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přechodně rozmazané vidění nebo jiné poruchy vidění mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se po nakapání přípravku objeví rozmazané vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění neprojasní, a teprve potom může řídit nebo obsluhovat stroje.

Perorálně podávané inhibitory karboanhydrázy mohou u pacientů pokročilejšího věku negativně ovlivnit schopnost vykonávat úkoly vyžadující duševní bdělost a/nebo fyzickou koordinaci (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických hodnoceních s přípravkem SIMBRINZA v dávkování dvakrát denně byly nejčastějšími nežádoucími účinky oční hyperemie a oční alergická reakce, které se vyskytly přibližně u 6–7 % pacientů, a dysgeuzie (hořká nebo neobvyklá chuť v ústech po instilaci přípravku), které se vyskytly přibližně u 3 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s přípravkem SIMBRINZA v dávkování dvakrát denně během klinických studií s jednotlivými složkami, brinzolamidem a brimonidinem, a po jejich uvedení na trh. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$) nebo není známo (podle dostupných údajů nelze odhadnout). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté: nazofaryngitida ² , faryngitida ² , sinusitida ² Není známo: rinitida ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: snížený počet erytrocytů ² , zvýšená hladina chloridů v krvi ²
Poruchy imunitního systému	Méně časté: hypersenzitivita ³
Psychiatrické poruchy	Méně časté: apatie ² , deprese ^{2,3} , depresivní nálada ² , insomnie ¹ , snížené libido ² , noční můry ² , nervozita ²
Poruchy nervového systému	Časté: somnolence ¹ , závrat ³ , dysgeuzie ¹ Méně časté: bolest hlavy ¹ , motorická dysfunkce ² , amnézie ² , poruchy paměti ² , parestezie ² Velmi vzácné: synkopa ³ Není známo: tremor ² , hypestezie ² , ageuzie ²
Poruchy oka	Časté: oční alergie ¹ , keratitida ¹ , bolest oka ¹ , oční diskomfort ¹ , rozmazané vidění ¹ , abnormální vidění ³ , oční hyperemie ¹ , zblednutí spojivek ³ Méně časté: eroze rohovky ¹ , edém rohovky ² , blefaritida ¹ , rohovková depozita (rohovkové precipitáty) ¹ , onemocnění spojivky (papily) ¹ , fotofobie ¹ , fotopsie ² , otok oka ² , edém očního víčka ¹ , edém spojivky ¹ , suché oko ¹ , sekrece z oka ¹ , snížená zraková ostrost ² , zvýšené slzení ¹ , pterygium ² , erytém očního víčka ¹ , meibomianitida ² , diplopie ² , oslnění ² , hypestezie oka ² , sklerální pigmentace ² , subkonjunktivální cysta ² , abnormální pocit v oku ¹ , astenopie ¹ Velmi vzácné: uveitida ³ , mióza ³ Není známo: poruchy vidění ² , madaróza ²
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté: vertigo ¹ , tinitus ²
Srdeční poruchy	Méně časté: kardiopulmonální tíseň ² , angina pectoris ² , arytmie ³ , palpitace ^{2,3} , nepravidelná srdeční frekvence ² , bradykardie ^{2,3} , tachykardie ³
Cévní poruchy	Méně časté: hypotenze ¹ Velmi vzácné: hypertenze ³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté: dyspnoe ² , bronchiální hyperaktivita ² , faryngolaryngeální bolest ² , sucho v krku ¹ , kašel ² , epistaxe ² , kongesce horních cest dýchacích ² , nazální kongesce ¹ , rinorea ² , podráždění hrdla ² , sucho v nose ¹ , postnazální zatékání hlenu ¹ , kýčání ² Není známo: astma ²
Gastrointestinální poruchy	Časté: sucho v ústech ¹ Méně časté: dyspepsie ¹ , ezofagitida ² , břišní diskomfort ¹ , průjem ² , zvracení ² , nauzea ² , časté vyprazdňování střev ² , flatulence ² , orální hypestezie ² , orální parestezie ¹
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo: abnormální test funkce jater ²
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté: kontaktní dermatitida ¹ , kopřivka ² , vyrážka ² , makulopapulózní vyrážka ² , generalizovaný pruritus ² , alopecie ² , napětí kůže ² Není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)/toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4), edém obličeje ³ , dermatitida ^{2,3} , erytém ^{2,3}

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté: bolest zad ² , svalové spasmy ² , myalgie ² Není známo: artralgie ² , bolest končetin ²
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté: renální bolest ² Není známo: polakisurie ²
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: erektilní dysfunkce ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté: bolest ² , hrudní diskomfort ² , abnormální pocit ² , pocit nervozity ² , podrážděnost ² , reziduum léku ¹ Není známo: bolest na hrudi ² , periferní edém ^{2,3}
¹ nežádoucí účinek pozorovaný u přípravku SIMBRINZA ² další nežádoucí účinek pozorovaný při monoterapii brinzolamidem ³ další nežádoucí účinek pozorovaný při monoterapii brimonidinem	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysgeuzie byla nejčastější systémovou nežádoucí reakcí spojenou s používáním přípravku SIMBRINZA (3,4 %). Dysgeuzie je pravděpodobně způsobena průtokem očních kapek do nazofaryngu nazolakrimálním kanálkem a je převážně přisuzována brinzolamidové složce přípravku SIMBRINZA. Nazolakrimální okluze nebo jemné zavření očního víčka po nakapání přípravku přispívá ke snížení výskytu tohoto účinku (viz bod 4.2).

Přípravek SIMBRINZA obsahuje brinzolamid, který je sulfonamidovým inhibitorem karboanhydrázy se systémovou absorpcí. Hematologické účinky a účinky na gastrointestinální trakt, nervový systém, ledviny a metabolismus jsou obecně spojeny se systémovými inhibitory karboanhydrázy. Při lokálním podání se mohou vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí, jaké lze přisuzovat perorálně podávaným inhibitorům karboanhydrázy.

Nežádoucí účinky často spojené s brimonidinovou složkou přípravku SIMBRINZA zahrnují rozvoj očních reakcí alergického typu, únavu a/nebo ospalost a sucho v ústech. Použití brimonidinu bylo spojeno s minimálními poklesy krevního tlaku. Někteří pacienti, kteří používali přípravek SIMBRINZA, zaznamenali obdobné poklesy krevního tlaku, jaké byly pozorovány při použití brimonidinu v monoterapii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Při předávkování přípravkem SIMBRINZA je nutná symptomatická a podpůrná léčba. U pacienta je potřeba udržovat dýchací cesty průchodné.

V důsledku brinzolamidové složky přípravku SIMBRINZA může dojít k elektrolytové dysbalanci, rozvoji acidotického stavu a možným účinkům na nervový systém. Musí se sledovat sérové hladiny elektrolytů (především draslíku) a hladiny pH krve.

Informace o náhodném požití brimonidinové složky přípravku SIMBRINZA u dospělých pacientů jsou velmi omezené. Jediným dosud hlášeným nežádoucím účinkem byla hypotenze. Bylo hlášeno, že po hypotenzní epizodě následovala hypertenze po náhlém přerušování léčby.

Bylo hlášeno, že při předávkování po perorálním podání jiných α_2 -agonistů se objevily symptomy, jako jsou hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, respirační deprese a záchvat křečí.

Pediatrická populace

U pediatrických subjektů byly hlášeny závažné nežádoucí účinky po neúmyslném požití brimonidinové složky přípravku SIMBRINZA. Subjekty zaznamenaly symptomy deprese centrálního nervového systému, obvykle dočasné kóma nebo nízkou úroveň vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermie, bledost, respirační depresi a apnoei, a vyžadovaly přijetí na jednotku intenzivní péče s intubací, pokud byla indikována. U všech subjektů bylo hlášeno úplné vyléčení, obvykle do 6–24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antiglaukomatika a miotika ATC kód: S01EC54

Mechanismus účinku

Přípravek SIMBRINZA obsahuje dvě léčivé látky: brinzolamid a brimonidin-tartrát. Tyto dvě složky potlačují produkci komorové vody řasnatým tělískem v oku, čímž u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí snižují nitrooční tlak (NOT). Přestože jak brinzolamid, tak i brimonidin snižují NOT tím, že potlačují tvorbu komorové vody, mají odlišný mechanismus účinku.

Brinzolamid působí inhibicí enzymu karboanhydrázy (CA-II) v ciliárním epitelu, který snižuje produkci hydrogenuhličitanových iontů, s následným omezením transportu sodíku a tekutiny přes epitel řasnatého tělíska, což vede ke snížené produkci komorové vody. Brimonidin je α_2 -adrenergní agonista, který inhibuje enzym adenylátcyklázu a potlačuje tvorbu komorové vody závislou na c-AMP. Kromě toho podání brimonidinu vede ke zvýšení odtoku uveosklerální cestou.

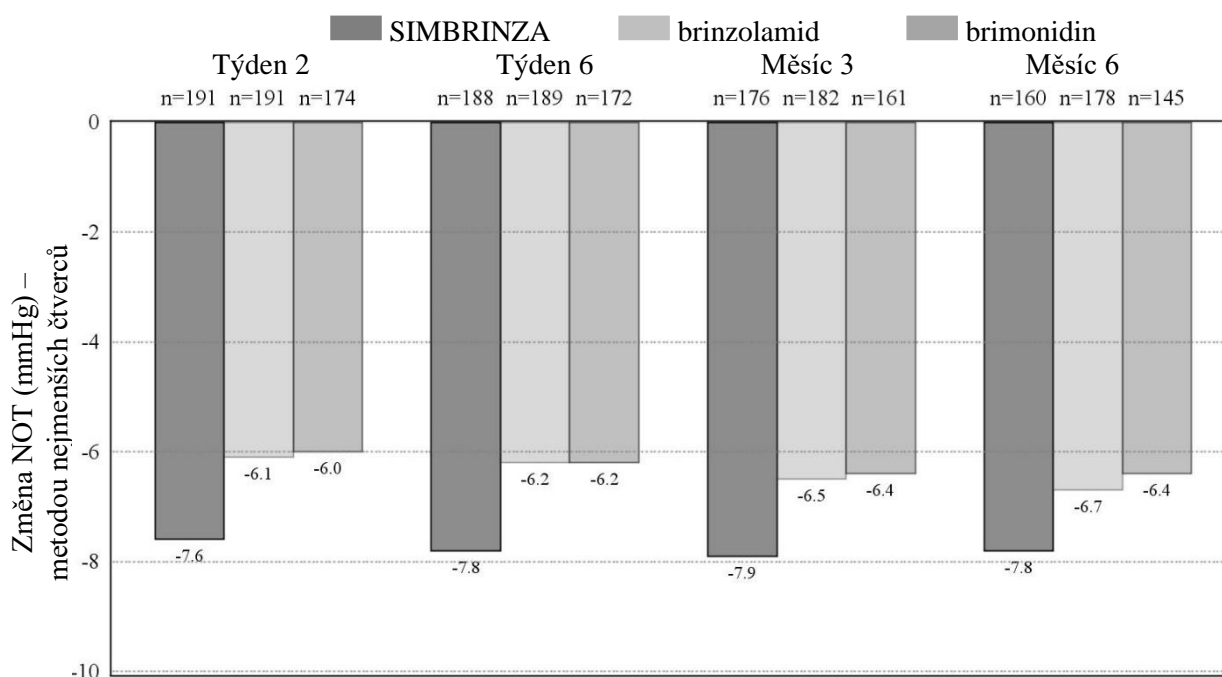
Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost a bezpečnost

Monoterapie

Šestiměsíční kontrolovaná klinická studie sledující příspěvek jednotlivých složek přípravku zahrnovala 560 pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem (včetně pseudoexfoliace nebo pigmentové disperze) a/nebo oční hypertenzí, u nichž bylo podle názoru zkoušejícího onemocnění nedostatečně kontrolováno monoterapií nebo již bylo léčeno několika léčivými přípravky na snížení nitroočního tlaku a kteří měli na počátku studie průměrnou výchozí hodnotu denního NOT 26 mmHg. U těchto pacientů byl účinek na snížení průměrné hodnoty denního NOT při léčbě přípravkem SIMBRINZA s dávkováním dvakrát denně přibližně 8 mmHg. U přípravku SIMBRINZA byla pozorována statisticky superiorní snížení průměrné hodnoty denního NOT v porovnání s brinzolamidem o koncentraci 10 mg/ml nebo brimonidinem o koncentraci 2 mg/ml v dávkování dvakrát denně při všech návštěvách v průběhu celé studie (obrázek č. 1).

Obrázek č. 1 Změna průměrné hodnoty^a denního (9:00, +2 hod., +7 hod.) NOT oproti hodnotě na počátku studie (mmHg) – studie účinku složek přípravku



^a Průměrné hodnoty dosažené metodou nejmenších čtverců odvozené ze statistického modelu platného pro pracoviště studie, úrovně NOT v 9:00 hod. na počátku studie a korelovaných měření NOT u jednotlivých pacientů.

Všechny rozdíly v léčbě (přípravek SIMBRINZA versus jednotlivé složky přípravku) byly statisticky významné s $p = 0,0001$ nebo nižší.

Průměrné snížení NOT v každém časovém bodě při každé návštěvě oproti hodnotě na počátku studie bylo u přípravku SIMBRINZA vyšší (6 až 9 mmHg) než u monoterapie brinzolamidem (5 až 7 mmHg) nebo brimonidinem (4 až 7 mmHg). Průměrná procentuální snížení NOT od počátku studie se u přípravku SIMBRINZA pohybovala od 23 do 34 %. Procentuální podíly pacientů s naměřenými hodnotami NOT méně než 18 mmHg byly vyšší ve skupině léčené přípravkem SIMBRINZA než ve skupině léčené brinzolamidem při 11 z 12 vyšetření až do 6. měsíce a byly vyšší ve skupině léčené přípravkem SIMBRINZA než ve skupině léčené brimonidinem při všech 12 vyšetřeních až do 6. měsíce. V časovém bodě +2 hod. (doba odpovídající rannímu maximu účinnosti) pro návštěvu hodnotící primární parametr účinnosti ve 3. měsíci byl procentuální podíl pacientů s NOT nižším než 18 mmHg 68,8 % ve skupině léčené přípravkem SIMBRINZA; 42,3 % ve skupině léčené brinzolamidem a 44 % ve skupině léčené brimonidinem.

Šestiměsíční kontrolovaná klinická studie non-inferiority zahrnovala 890 pacientů s glaukolem s otevřeným úhlem (včetně pseudoexfoliace nebo pigmentové disperze) a/nebo oční hypertenzí, u nichž bylo podle názoru zkoušejícího onemocnění nedostatečně kontrolováno monoterapií nebo již bylo léčeno několika léčivými přípravky na snížení nitroočního tlaku a kteří měli na počátku studie průměrnou hodnotu denního NOT 26 až 27 mmHg. U těchto pacientů byla při všech návštěvách v průběhu celé studie prokázána non-inferiorita přípravku SIMBRINZA s ohledem na snížení průměrné hodnoty denního NOT oproti hodnotě na počátku studie v porovnání se souběžným podáváním brinzolamidu o koncentraci 10 mg/ml + brimonidinem o koncentraci 2 mg/ml (tabulka č. 1).

Tabulka č. 1. Porovnání změny průměrné hodnoty denního NOT (mmHg) oproti hodnotě na počátku studie – studie non-inferiority

Návštěva	SIMBRINZA, průměr ^a	Brinzolamid + brimonidin, průměr ^a	Rozdíl, průměr (95% IS)
Týden 2	-8,4 (n = 394)	-8,4 (n = 384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Týden 6	-8,5 (n = 384)	-8,4 (n = 377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Měsíc 3	-8,5 (n = 384)	-8,3 (n = 373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Měsíc 6	-8,1 (n = 346)	-8,2 (n = 330)	0,1 (-0,3; 0,4)

^a Průměrné hodnoty dosažené metodou nejmenších čtverců odvozené ze statistického modelu platného pro pracoviště studie, úrovně NOT v 9:00 na počátku studie a korelovaných měření NOT u jednotlivých pacientů.

Průměrné snížení NOT v každém časovém bodě při každé návštěvě oproti hodnotě na počátku studie byla u přípravku SIMBRINZA i u jednotlivých složek podávaných souběžně obdobná (7 až 10 mmHg). Průměrné procentuální snížení NOT od počátku studie se u přípravku SIMBRINZA pohybovala od 25 do 37 %. Procentuální podíly pacientů s naměřenými hodnotami NOT méně než 18 mmHg byly v jednotlivých časových bodech při všech návštěvách ve studii až do 6. měsíce obdobné ve skupině léčené přípravkem SIMBRINZA i ve skupině léčené brinzolamidem + brimonidinem. V časovém bodě +2 hod. (doba odpovídající rannímu maximu účinnosti) pro návštěvu hodnotící primární parametr účinnosti ve 3. měsíci byl procentuální podíl pacientů s NOT nižším než 18 mmHg 71,6 % v obou studijních skupinách.

Doplňková terapie

Klinické údaje o použití přípravku SIMBRINZA jako doplňku k analogům prostaglandinu (PGA) také prokázaly superiority účinnosti kombinace SIMBRINZA + PGA při snížení NOT ve srovnání se samotnými PGA. Ve studii CQVJ499A2401 prokázala kombinace SIMBRINZA + PGA (tj. travoprost, latanoprost nebo bimatoprost) superiority účinnosti ve srovnání s kombinací vehikulum + PGA při snížení NOT oproti výchozím hodnotám po 6 týdnech léčby, s rozdílem mezi léčbami v modelově upravené průměrné změně denního NOT od výchozích hodnot -3,44 mmHg (95% CI, -4,2; -2,7; p-hodnota <0,001).

Klinické údaje o použití přípravku SIMBRINZA jako doplňku k očním kapkám s fixní kombinací travoprostu a timolol-maleinátu také prokázaly superiority účinnosti kombinace SIMBRINZA + travoprost-timolol-maleinát ve formě očních kapek při snížení NOT v porovnání se samotnou fixní kombinací travoprostu a timolol-maleinátu. Ve studii CQVJ499A24002 prokázala kombinace SIMBRINZA + travoprost-timolol-maleinát ve formě očních kapek superiority účinnosti ve srovnání s kombinací vehikulum + travoprost-timolol-maleinát oční kapky při snížení NOT oproti výchozím hodnotám po 6 týdnech léčby, s rozdílem mezi léčbami v modelově upravené průměrné změně denního NOT od výchozích hodnot -2,15 mmHg (95% CI, -2,8; -1,5; p-hodnota <0,001).

Bezpečnostní profil přípravku SIMBRINZA v doplňkové terapii byl podobný profilu pozorovanému u monoterapie přípravkem SIMBRINZA.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti pro doplňkovou terapii po 6 týdnech.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SIMBRINZA u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci glaukom a oční hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Brinzolamid se po lokálním očním podání absorbuje rohovkou. Je rovněž absorbován do systémového oběhu, kde dochází k silné vazbě na karboanhydrázu v erytrocytech. Jeho plazmatické koncentrace jsou velmi nízké. Poločas eliminace z plné krve je u člověka delší (> 100 dní) v důsledku vazby na karboanhydrázu v erytrocytech.

Brimonidin se po lokálním podání rychle absorbuje do oka. U králíků bylo maximálních koncentrací v oku ve většině případů dosaženo za méně než jednu hodinu. Maximální plazmatické koncentrace u člověka jsou < 1 ng/ml a jsou dosahovány do < 1 hodinu. Plazmatické hladiny klesají s poločasem přibližně 2–3 hodiny. Při dlouhodobém podávání nedochází k žádné akumulaci.

V klinické studii při očním podání porovnávací systémovou farmakokinetiku přípravku SIMBRINZA podávaného dvakrát nebo třikrát denně s brinzolamidem a brimonidinem podávanými samostatně ve stejných dvou dávkovacích schématech byla farmakokinetika brinzolamidu a N-desethylbrinzolamidu při ustálených hladinách v plné krvi obdobná u kombinovaného přípravku i brinzolamidu samotného. Podobně byla farmakokinetika brimonidinu z kombinovaného přípravku při ustálených plazmatických hladinách obdobná jako u brimonidinu podávaného samostatně s výjimkou léčebné skupiny používající přípravek SIMBRINZA dvakrát denně, kde byla průměrná hodnota AUC_{0-12 hod.} přibližně o 25 % nižší než při podávání samotného brimonidinu dvakrát denně.

Distribuce

Studie na králících prokázaly maximální koncentrace brinzolamidu v oku po lokálním podání ve tkáních předních segmentů, jako jsou rohovka, spojivka, komorová voda, duhovka a řasnaté tělísko. V očních tkáních zůstává po delší dobu v důsledku vazby na karboanhydrázu. Brinzolamid se středně váže (přibližně ze 60 %) na humánní plazmatické proteiny.

Brimonidin vykazuje afinitu k pigmentovým očním tkáním, především duhovce a řasnatému tělísku, v důsledku jeho známé schopnosti vázat se na melanin. Klinické i neklinické údaje o bezpečnosti však ukazují, že při dlouhodobém podávání je brimonidin dobře snášen a je bezpečný.

Biotransformace

Brinzolamid se metabolizuje prostřednictvím izoenzymů jaterního cytochromu P-450, konkrétně CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. Primárním metabolitem je N-desethylbrinzolamid následovaný N-desmethoxypropyl a O-desmethyl metabolitem, jakož i analogem kyseliny N-propionové, který vzniká oxidací N-propylového bočního řetězce O-desmethyl-brinzolamidu. Brinzolamid a N-desethylbrinzolamid neinhibují izoenzymy cytochromu P-450 při koncentracích nejméně 100násobně vyšších, než jsou maximální hladiny v systémovém oběhu.

Brimonidin je výrazně metabolizován jaterní aldehydoxidázou, přičemž vznikají 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin a 2,3-dioxobrimonidin, které jsou jeho nejdůležitějšími metabolity. Bylo rovněž pozorováno oxidativní štěpení imidazolinového kruhu na 5-bromo-6-guanidinochinoxalin.

Eliminace

Brinzolamid je primárně eliminován močí v nezměněné formě. U člověka odpovídá brinzolamid v moči přibližně 60 % dávky a N-desethylbrinzolamid přibližně 6 % dávky. Údaje získané u potkanů prokázaly částečné vylučování žlučí (přibližně 30 %), především ve formě metabolitů.

Brimonidin je primárně eliminován močí ve formě metabolitů. U potkanů a opic dosahovaly metabolity v moči 60 až 75 % perorální nebo intravenózní dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika brinzolamidu je ve své podstatě nelineární v důsledku saturabilní vazby na karboanhydrázu v plné krvi a různých tkáních. Expozice v ustáleném stavu se nezvyšuje úměrně dávce.

Naopak brimonidin vykazuje lineární farmakokinetiku v celém rozsahu klinických terapeutických dávek.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Přípravek SIMBRINZA je určen k lokálnímu působení uvnitř oka. Vyhodnocení expozice u člověka při očním podání účinných dávek není možné uskutečnit. Farmakokinetický/farmakodynamický vztah u člověka pro snížení NOT nebyl stanoven.

Další zvláštní populace

Studie s přípravkem SIMBRINZA zaměřené na stanovení efektu věku, rasy a poruchy funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny. Studie brinzolamidu s japonskými a nejaponskými subjekty prokázala, že systémová farmakokinetika byla v obou skupinách obdobná. Ve studii brinzolamidu se subjekty s poruchou funkce ledvin byl prokázán 1,6násobný až 2,8násobný nárůst systémové expozice u brinzolamidu a N-desethylbrinzolamidu mezi subjekty s normální funkcí ledvin a subjekty se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Toto zvýšení ustálených koncentrací látek souvisejících s lékem v erythrocytech neinhibovalo aktivitu karboanhydrázy erythrocytech v míře, která je spojena se systémovými nežádoucími účinky. Kombinovaný přípravek se však nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Hodnoty C_{max} , AUC a eliminační poločas brimonidinu jsou u starších pacientů (> 65 let) obdobné jako u mladých dospělých. Vliv poruchy funkce ledvin a jater na systémovou farmakokinetiku brimonidinu nebyl hodnocen. Vzhledem k nízké systémové expozici brimonidinu po lokálním očním podání se předpokládá, že změny plazmatické expozice nebudou klinicky relevantní.

Pediatrická populace

Systémová farmakokinetika brinzolamidu a brimonidinu podávaných samostatně nebo v kombinaci pediatrickým pacientům nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Brinzolamid

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky v neklinických studiích reprodukční a vývojové toxicity byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. U králíků neodhalily perorální, pro matku toxické dávky brinzolamidu ve výši až 6 mg/kg/den (261násobek doporučené denní klinické dávky 23 µg/kg/den), žádný účinek na vývoj plodu. U potkanů vedly dávky 18 mg/kg/den (783násobek doporučené denní klinické dávky), nikoli však dávky 6 mg/kg/den, k mírně omezené osifikaci lebky a hrudní kosti plodů. Tato zjištění byla spojena s metabolickou acidózou se sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti u samic a sníženou hmotností plodů. S dávkou související poklesy hmotnosti plodů byly pozorovány u potomků samic, kterým byla podávána dávka 2 až 18 mg/kg/den. Během laktace byla dávka, při níž nedocházelo k žádným nežádoucím účinkům u potomků, 5 mg/kg/den.

Brimonidin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Propylenglykol
Karbomer 974 P
Kyselina boritá
Mannitol
Chlorid sodný
Tyloxapol
Kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

4 týdny po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Osmimililitrové oválné lahvičky z neprůhledného polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE) s kapátkem z LDPE a bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem obsahující 5 ml suspenze.

Krabička obsahuje 1 nebo 3 lahvičky.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/933/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. července 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 20. února 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
BE-2870 Puurs
Belgie

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Španělsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA 5ml LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oční kapky, suspenze
brinzolamidum/brimonidini tartras

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg a brimonidini tartras 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Benzalkonium-chlorid, propylenglykol, karbomer 974 P, kyselina boritá, mannitol, chlorid sodný, tyloxapol, kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný (pro úpravu pH) a čištěná voda. Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Oční kapky, suspenze

1x 5 ml

3x 5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Oční podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření.

Otevřeno:

Otevřeno (1):

Otevřeno (2):

Otevřeno (3):

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

simbrinza

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oční kapky
brinzolamidum/brimonidini tartras
Oční podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oční kapky, suspenze brinzolamidum/brimonidini tartras

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, očního lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek SIMBRINZA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SIMBRINZA používat
3. Jak se přípravek SIMBRINZA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SIMBRINZA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek SIMBRINZA a k čemu se používá

Přípravek SIMBRINZA obsahuje dvě léčivé látky: brinzolamid a brimonidin-tartrát. Brinzolamid patří do skupiny léků označovaných jako inhibitory karboanhydrázy a brimonidin-tartrát patří do skupiny léků označovaných jako agonisté α_2 -adrenergních receptorů. Obě látky společně snižují nitrooční tlak.

Přípravek SIMBRINZA se používá ke snížení nitroočního tlaku u dospělých pacientů (starších 18 let), kteří mají tzv. glaukom (zelený zákal) nebo oční hypertenzi (zvýšený nitrooční tlak) a u nichž nelze vysoký tlak v očích účinně léčit pomocí jedné samostatné léčivé látky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SIMBRINZA používat

Nepoužívejte přípravek SIMBRINZA

- jestliže jste alergický(á) na brinzolamid nebo brimonidin-tartrát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na sulfonamidy (například léky používané k léčbě cukrovky a infekcí a dále diuretika (léky na odvodnění))
- jestliže užíváte inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (například léky k léčbě deprese nebo Parkinsonovy choroby) nebo určitá antidepresiva. Musíte informovat svého lékaře, jestliže užíváte jakákoli antidepresiva
- jestliže máte závažné potíže s ledvinami
- jestliže máte příliš vysokou hladinu kyselin v krvi (stav zvaný hyperchloremická acidóza)
- u dětí ve věku do 2 let.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku SIMBRINZA se poradte se svým lékařem, očním lékařem nebo lékárníkem, jestliže v současnosti máte nebo jste v minulosti měl(a):

- problémy s játry
- typ vysokého nitroočního tlaku, kterému se říká glaukom s úzkým úhlem
- suché oči nebo problémy s rohovkou
- onemocnění věnčitých srdečních tepen (příznaky mohou zahrnovat bolest nebo tíseň na hrudi, dušnost nebo dušení), srdeční selhání, vysoký nebo nízký krevní tlak
- depresi
- poruchu krevního oběhu nebo slabý krevní oběh (například Raynaudovu nemoc, Raynaudův syndrom nebo nedostatečné zásobení mozku krví)
- pokud se u Vás v minulosti objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýřky a/nebo vředy v ústech po použití přípravku SIMBRINZA nebo podobných léků.

Zvláštní opatření při používání přípravku SIMBRINZA je třeba:

V souvislosti s léčbou brinzolamidem byly hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Pokud zpozorujete jakýkoli příznak těchto závažných kožních reakcí popsany v bodě 4, přestaňte používat přípravek SIMBRINZA a ihned vyhledejte lékaře.

Jestliže nosíte měkké kontaktní čočky, nepoužívejte kapky, pokud máte nasazené čočky (viz níže bod Používání kontaktních čoček – přípravek SIMBRINZA obsahuje benzalkonium-chlorid).

Děti a dospívající

Přípravek SIMBRINZA není určen k léčbě dětí a dospívajících do 18 let, protože u této věkové skupiny nebyl sledován. Je zvláště důležité, aby z bezpečnostních důvodů nebyl tento přípravek používán u dětí do 2 let (viz výše bod Nepoužívejte přípravek SIMBRINZA).

Další léčivé přípravky a přípravek SIMBRINZA

Informujte svého lékaře, očního lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Přípravek SIMBRINZA může ovlivnit nebo může být ovlivněn dalšími léky, které používáte, včetně jiných očních kapek k léčbě glaukomu.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte nebo chcete užívat kterékoli z následujících léků:

- léky ke snížení krevního tlaku
- léky k léčbě onemocnění srdce včetně digoxinu (používaného k léčbě srdečních onemocnění)
- jiné léky k léčbě glaukomu, které rovněž léčí výškovou nemoc, známé jako acetazolamid, methazolamid a dorzolamid
- léky, které mohou ovlivnit metabolismus, jako jsou chlorpromazin, methylnfenidát a reserpin
- antivirotika, antiretrovirotika (používané k léčbě infekce virem HIV) nebo antibiotika
- léky proti kvasinkám nebo plísním
- inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo antidepresiva, včetně amitriptylinu, nortriptylinu, klomipraminu, mianserinu, venlafaxinu a duloxetinu
- anestetika
- sedativa, opiáty nebo barbituráty.

Informujte svého lékaře při změně dávky kteréhokoli, v současné době užívaného léku.

Přípravek SIMBRINZA s alkoholem

Jestliže konzumujete alkohol pravidelně, poradte se se svým lékařem, očním lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Alkohol může ovlivnit účinek přípravku SIMBRINZA.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, očním lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Ženám, které mohou otěhotnět, se doporučuje během léčby přípravkem SIMBRINZA používat účinnou antikoncepci. Podávání přípravku SIMBRINZA se v těhotenství nedoporučuje. Přípravek SIMBRINZA používejte pouze tehdy, když Vám to jasně nařídil lékař.

Jestliže kojíte, může přípravek SIMBRINZA přecházet do Vašeho mateřského mléka. Podávání přípravku SIMBRINZA se během kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete zjistit, že Vaše vidění je po použití přípravku SIMBRINZA po určitou dobu rozmazané nebo abnormální. Přípravek SIMBRINZA může u některých pacientů způsobit také závrať, ospalost nebo únava.

Neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud tyto příznaky neodezní.

Používání kontaktních čoček – přípravek SIMBRINZA obsahuje benzalkonium-chlorid

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,15 mg benzalkonium-chloridu v 5 ml, což odpovídá 0,03 mg/ml.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku vyjměte kontaktní čočky a nasad'te je zpět až po 15 minutách. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, zvláště pokud trpíte syndromem suchého oka nebo onemocněním rohovky (průhledná vrstva v přední části oka). Jestliže se po podání tohoto přípravku objeví abnormální pocity v oku, bodání nebo bolest v oku, informujte svého lékaře.

3. Jak se přípravek SIMBRINZA používá

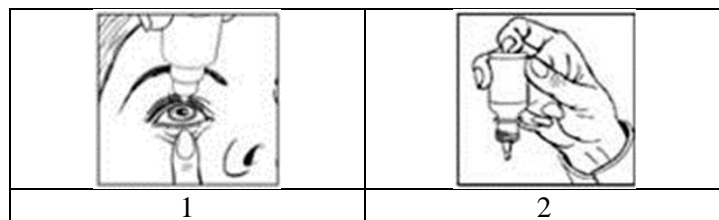
Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, očního lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, očním lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek SIMBRINZA používejte pouze k nakapání do očí. Přípravek nepolykejte ani neaplikujte injekčně.

Doporučená dávka přípravku je jedna kapka do postiženého oka nebo očí dvakrát denně. Používejte vždy ve stejnou denní dobu.

Návod k použití

Nejprve si umyjte ruce.



Před použitím dobře protřepejte.

Odšroubujte uzávěr lahvičky. Pokud je po sejmutí víčka kroužek garantující neporušenost obalu uvolněný, před použitím přípravku jej odstraňte.

Při otvírání a zavírání lahvičky se prsty nedotýkejte kapátka. Mohlo by dojít ke kontaminaci (znečištění) kapek.

Držte lahvičku mezi palcem a prsty dnem vzhůru.

Zakloňte hlavu.

Čistým prstem si stáhněte dolní oční víčko tak, aby se mezi očním víčkem a okem vytvořila „kapsa“, do níž umístíte kapku (obrázek č. 1).

Přiložte hrot kapátka lahvičky k oku. Použijte zrcadlo, pokud Vám to pomůže.

Nedotýkejte se kapátkem oka ani očního víčka, okolních oblastí či jiných povrchů. Mohlo by dojít ke kontaminaci kapek.

Lehce stlačte spodní část lahvičky, aby se uvolnila jedna kapka přípravku SIMBRINZA.

Lahvičku nemačkejte – je navržena tak, aby stačil jemný tlak na dno lahvičky (obrázek č. 2).

Po použití očních kapek zavřete oko a prstem jemně stiskněte koutek oka u nosu po dobu alespoň 2 minut, čímž omezíte množství přípravku, které se dostane do ostatních částí těla.

Jestliže používáte kapky do obou očí, opakujte postup u druhého oka. Při použití kapek pro druhé oko není potřeba lahvičku zavřít a protřepat. Ihned po použití lahvičku pevně uzavřete.

Jestliže používáte ještě jiné oční kapky kromě přípravku SIMBRINZA, vyčkejte mezi aplikací přípravku SIMBRINZA a dalších kapek nejméně pět minut.

Jestliže kapka nedopadne do oka, zkuste to znovu.

Jestliže jste použil(a) více přípravku SIMBRINZA, než jste měl(a)

Vypláchněte si oko teplou vodou. Nepodávejte žádné další kapky, dokud nenastane doba pro Vaši další pravidelnou dávku.

Dospělí, kteří nedopatřením pozřeli léky obsahující brimonidin, zaznamenali sníženou srdeční frekvenci, snížený krevní tlak, po němž může následovat zvýšení krevního tlaku, srdeční selhání, dýchací obtíže a účinky na nervový systém. Pokud toto nastane, kontaktujte ihned svého lékaře.

U dětí, které nedopatřením pozřely léky obsahující brimonidin, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Jejich známky zahrnovaly ospalost, ochablost, nízká tělesná teplota, bledost a dýchací obtíže. V takovém případě ihned kontaktujte svého lékaře.

V případě náhodného požití přípravku SIMBRINZA je nutné ihned kontaktovat lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek SIMBRINZA

Pokračujte další plánovanou dávkou. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Nikdy nepodávejte více než jednu kapku do postiženého oka (očí) dvakrát denně.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek SIMBRINZA

Než přestanete používat přípravek SIMBRINZA, nejprve se poradte se svým lékařem. Jestliže přestanete používat přípravek SIMBRINZA, nebude Váš nitrooční tlak pod kontrolou, což by mohlo vést ke ztrátě zraku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, očního lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte jakékoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte tento lék používat a ihned vyhledejte lékařskou péči, neboť by se mohlo jednat o známky reakce na lék. Četnost výskytu alergické reakce způsobené tímto lékem není známa (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

- závažné kožní reakce, včetně vyrážky nebo zarudnutí nebo svědění těla nebo očí;
- obtíže s dýcháním;
- bolest na hrudi, nepravidelný srdeční rytmus.

Pokud se u Vás objeví extrémní únava nebo závratě, ihned se obraťte na svého lékaře.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě přípravkem SIMBRINZA a jinými léky, které obsahují samotný brinzolamid nebo brimonidin.

Přestaňte používat přípravek SIMBRINZA a ihned vyhledejte lékaře, pokud zpozorujete jakýkoli z následujících příznaků:

- červené nevyvýšené terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři v centrální části, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřípce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Účinky na oko: alergický zánět spojivek (oční alergie), zánět povrchu oka, bolest oka, nepříjemný pocit v oku, rozmazané nebo abnormální vidění, zarudnutí oka.
- Celkové nežádoucí účinky: ospalost, závrať, nepříjemná chuť v ústech, sucho v ústech.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Účinky na oko: poškození povrchu oka s úbytkem buněk, zánět očního víčka, depozita na povrchu oka, citlivost na světlo, otok oka (postihující rohovku nebo oční víčko), suché oko, výtok z oka, slzící oko, zarudnutí očního víčka, abnormální pocit nebo snížený cit v oku, unavené oko, zhoršené vidění, dvojité vidění, částice léku v oku.
- Celkové nežádoucí účinky: snížený krevní tlak, bolest na hrudi, nepravidelný tlukot srdce, pomalý nebo rychlý srdeční puls, bušení srdce, problémy se spaním (nespavost), noční můry, deprese, celková slabost, bolest hlavy, závrať, nervozita, podrážděnost, celkový pocit nepohody, ztráta paměti, dušnost, astma, krvácení z nosu, příznaky nachlazení, sucho v nose nebo v krku, bolest v krku, podráždění v krku, kašel, nosní sekrece, pocit ucpaného nosu, kýčání, zánět vedlejších nosních dutin, překrvení sliznic dolních dýchacích cest, ušní šelest, porucha trávení, nadýmání nebo bolest břicha, pocit na zvracení, průjem, zvracení, abnormální pocit v ústech, zhoršení příznaků kožního alergického onemocnění, vyrážka, abnormální citlivost kůže, vypadávání vlasů, svědění kůže celého těla, zvýšené hladiny chloru v krvi nebo snížený počet červených krvinek podle krevního testu, bolest, bolest zad, bolest nebo křeče svalů, bolest související s onemocněním ledvin (bolest v dolní části zad), snížené libido, sexuální problémy u mužů.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- Účinky na oko: zmenšená zornice.
- Celkové nežádoucí účinky: mdloby, zvýšený krevní tlak.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- Účinky na oko: snížený růst očních řas.
- Celkové nežádoucí účinky: třes, snížená citlivost, ztráta chuti, abnormální hodnoty jaterní funkce podle krevního testu, otok obličeje, bolest kloubů, časté močení, bolest na hrudi, otok končetin, červené nevyvýšené terčovité nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři v centrální části, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a očích, kterým může předcházet horečka a příznaky podobné chřípce. Tyto závažné kožní reakce mohou být život ohrožující (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek SIMBRINZA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahvičku zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření z důvodu rizika kontaminace a použijte novou lahvičku. Datum otevření zapište na vyhrazené místo na krabičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého očního lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek SIMBRINZA obsahuje

- Léčivými látkami jsou brinzolamidum a brimonidini tartras. Jeden ml suspenze obsahuje brinzolamidum 10 mg a brimonidini tartras 2 mg, odpovídající brimonidinum 1,3 mg.
- Dalšími složkami jsou benzalkonium-chlorid (viz bod 2 Používání kontaktních čoček – přípravek SIMBRINZA obsahuje benzalkonium-chlorid), propylenglykol, karbomer 974 P, kyselinu boritou, mannitol, chlorid sodný, tyloxapol, kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný a čištěnou vodu.

Přípravek dále obsahuje malé množství kyseliny chlorovodíkové a/nebo hydroxidu sodného za účelem udržení normální kyselosti (hodnoty pH).

Jak přípravek SIMBRINZA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek SIMBRINZA, oční kapky, suspenze je tekutina (bílá až krémově bílá suspenze), která se prodává v balení obsahujícím jednu nebo tři 5ml plastové lahvičky se šroubovacím uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
BE-2870 Puurs
Belgie

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.