

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmätipat, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia ja 2 mg brimonidiinitartraattia, joka vastaa 1,3 mg:aa brimonidiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml suspensiota sisältää 0,03 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, suspensio (silmatipat).

Valkoinen tai lähes valkoinen homogeeninen suspensio, pH noin 6,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja joilla monoterapia ei alenna silmänsisäistä painetta riittävästi (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisille, vanhukset mukaan lukien

Suosittelun annos on yksi tippa SIMBRINZA-silmätippoja kaksi kertaa vuorokaudessa hoidettavaan silmään.

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, jatketaan hoitoa seuraavalla hoitosuunnitelman mukaisella annoksella.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

SIMBRINZA-silmätippoja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten varovaisuutta suositellaan tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.4).

SIMBRINZA-silmätippoja ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), tai potilailla, joilla on hyperkloreeminen asidoosi. Koska SIMBRINZA-silmätippojen brintsolamidi ja sen metaboliitti erittyvät ensisijaisesti munuaisteitse, SIMBRINZA on vasta-aiheinen tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Pediatriiset potilaat

SIMBRINZA-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa 2–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

SIMBRINZA-silmätippojen käyttö on turvallisuussyistä vasta-aiheista kohonneen silmänsisäisen paineen alentamiseen vastasyntyneille ja alle 2-vuotiaille lapsille, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio, eikä monoterapia alenna silmänsisäistä painetta riittävästi (ks. kohta 4.3).

Antotapa

Silmän pinnalle.

Potilaita on opastettava ravistamaan pulloa hyvin ennen käyttöä.

Systeeminen imeytyminen vähenee käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota ja pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Tippapullon kärjen ja pullossa olevan nesteen kontaminoitumisen estämiseksi on lääkettä annosteltaessa varottava koskettamasta silmäluomia, silmäluomia ympäröiviä alueita ja muita pintoja lääkepullon tippakärjellä. Potilaita on kehoitettava sulkemaan pullo tiiviisti käytön jälkeen.

SIMBRINZA-silmätippoja voidaan käyttää samanaikaisesti muiden paikallisten silmlääkevalmisteiden kanssa silmänsisäisen paineen alentamiseksi. Jos käytössä on useita paikallisesti silmään annosteltavia lääkevalmisteita, valmisteiden annon välillä on oltava vähintään 5 minuutin aikaväli.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys sulfonamideille (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjähoitoa saavat potilaat (ks. kohta 4.5)

Noradrenergiseen transmissioon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä antidepressantteja ja mianseriinia) saavat potilaat (ks. kohta 4.5)

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Potilaat, joilla on hyperkloreeminen asidoosi

Vastasyntyneet ja alle 2-vuotiaat lapset (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa injektiona. Potilaita on opastettava, että SIMBRINZA-silmätippoja ei saa niellä.

Silmään kohdistuvat vaikutukset

SIMBRINZA-silmätippoja ei ole tutkittu ahdaskulmaglaukoomaa sairastavilla potilailla, eikä sen käyttöä suositella näille potilaille.

Brintsolamidin mahdollista vaikutusta sarveiskalvon endoteelin toimintaan ei ole tutkittu potilailla, joiden sarveiskalvot eivät ole normaalit (erityisesti potilailla, joiden endoteelisolumäärä on matala). Erityisesti piilolinssinä käytettäviä potilaita ei ole tutkittu, ja näiden potilaiden huolellista seuranta suositellaan brintsolamidia käytettäessä, koska hiilihappoanhydraasin estäjät voivat vaikuttaa sarveiskalvon hydraatioon ja piilolinssien käyttö saattaa lisätä sarveiskalvon vahingoittumisen riskiä (ks. jäljempänä kohdasta ”Bentsalkoniumkloridi” lisää ohjeita piilolinssien käyttöön). Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos potilaan sarveiskalvo on heikentynyt, esimerkiksi diabeteksen tai sarveiskalvodystrofian vuoksi.

Brimonidiinitartraatti voi aiheuttaa allergisia reaktioita silmissä. Jos allergisia reaktioita ilmenee, hoito on keskeytettävä. Brimonidiinitartraatin käytön yhteydessä on ilmoitettu ilmenneen viivästynyttä silmän yliherkkyysoireita, ja joihinkin näistä on ilmoitettu liittyvän silmänpaineen nousua.

SIMBRINZA-hoidon keskeyttämistä seuraavia mahdollisia vaikutuksia ei ole tutkittu. Vaikka SIMBRINZA-silmätippojen silmänsisäistä painetta alentavan vaikutuksen kesto ei ole tutkittu, brintsolamidin silmänpainetta alentavan vaikutuksen uskotaan kestävän 5–7 vuorokautta. Brimonidiinin silmänsisäistä painetta alentava vaikutus voi kestää pidempään.

Systeemiset vaikutukset

SIMBRINZA sisältää brintsolamidia, joka on hiilihappoanhydraasin sulfonamidiestäjä, ja se imeytyy systeemisesti myös paikallisesti annosteltaessa. Sulfonamideille tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, voi esiintyä myös paikallisessa käytössä. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos potilaalla ilmenee vakavia reaktioita tai yliherkkyyttä, SIMBRINZA-valmisteen käyttö on lopetettava heti.

Sydän

Verenpaineen pienoista laskua havaittiin joillakin potilailla SIMBRINZA-silmätippojen annostelun jälkeen. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun SIMBRINZA-silmätippoja käytetään samanaikaisesti eräiden lääkevalmisteiden, kuten verensuonitukkeiden ja/tai sydänglykosidien, kanssa tai potilaille, joilla on vaikea tai epävakaa ja hallitsematon sydän- ja verisuonisairaus (ks. kohta 4.5).

SIMBRINZA-silmätippoja on käytettävä varoen potilaille, joilla on masennus, aivoverisuonten tai sepelvaltimoiden vajaatoiminta, Raynaud'n oireyhtymä, ortostaattinen hypotensio tai verisuonten tukkotulehdus (thromboangiitis obliterans).

Happo-emästatapainon häiriöt

Happo-emästatapainon häiriöitä on ilmoitettu suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. SIMBRINZA sisältää brintsolamidia, joka on hiilihappoanhydraasin estäjä, ja se imeytyy systeemisesti myös paikallisesti annosteltaessa. Samanlaisia haittavaikutuksia kuin suun kautta otettavilla hiilihappoanhydraasin estäjillä (esim. happo-emästatapainon häiriöitä) voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.5).

SIMBRINZA-silmätippoja on käytettävä mahdollisen metabolisen asidoosin riskin vuoksi varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminnan riski. SIMBRINZA on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

SIMBRINZA-silmätippoja ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Henkinen vireystila

Suun kautta otettavat hiilihappoanhydraasin estäjät saattavat heikentää iäkkäiden potilaiden kykyä suoriutua riittävää vireystilaa ja/tai fyysistä koordinaatiokykyä edellyttävistä tehtävistä. SIMBRINZA imeytyy systeemisesti, minkä vuoksi tämä vaikutus voi ilmetä paikallisen annostelun yhteydessä (ks. kohta 4.7).

Pediatriset potilaat

SIMBRINZA-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa 2–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Brimonidiinin yliannostuksen oireita (mukaan lukien tajuttomuus, hypotensio, hypotonia, bradykardia, hypotermia, syanoosi ja apnea) on ilmoitettu ilmenneen vastasyntyneillä ja lapsilla, jotka ovat saaneet brimonidiinisilmätippoja osana synnyntäisen glaukooman lääkehoitoa. SIMBRINZA-silmätippojen käyttö on tästä syystä vasta-aiheista alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Hoitoa ei suositella 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille (erityisesti 2–7-vuotiaille ja/tai alle 20 kg painaville) mahdollisten keskushermostoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.9).

Bentsalkoniumkloridi

SIMBRINZA sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinssejä. Kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa on vältettävä. Potilaita on neuvottava ottamaan piilolinssit pois ennen SIMBRINZA-silmätippojen annostelua ja odottamaan vähintään 15 minuuttia annostelun jälkeen ennen piilolinssien laittamista takaisin silmiin.

Bentsalkoniumkloridin on ilmoitettu aiheuttaneen silmä-ärsytystä ja silmän kuivuuden oireita, ja sillä voi olla vaikutusta kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kuivasilmäisiä potilaita ja potilaita, joiden sarveiskalvo on vaurioitunut. Tarkka seuranta on aiheellista, jos valmistetta käytetään usein tai pitkään.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

SIMBRINZA-valmisteella ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

SIMBRINZA-silmätippojen käyttö on vasta-aiheista monoamiinioksideasin estäjiä tai noradrenergiseen transmissioon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä antidepressantteja ja mianseriinia) saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3). Trisykliset antidepressantit voivat heikentää SIMBRINZA-silmätippojen silmän hypotensiivistä vastetta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos SIMBRINZA-silmätippoja käytetään keskushermostoa lamauttavien aineiden (esim. alkoholi, barbituraatit, opiaatit, sedatiivit tai anestetit) kanssa, koska ne voivat lisätä tai tehostaa toistensa vaikutusta.

SIMBRINZA-silmätippojen annostelun jälkeen verenkierrossa ilmenevien katekolamiinien pitoisuuksista ei ole tutkimustietoa. On kuitenkin oltava varovainen, jos potilas saa lääkettä, joka voi vaikuttaa verenkierrossa esiintyvien amiinien, esim. klooripromatsiin, metyyliifenidaatin, reserpiinin sekä serotiniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien metaboliaan ja soluunottoon.

Alfa-adrenergiset agonistit (kuten brimonidiinitartraatti) voivat alentaa sykettä ja verenpainetta. Verenpaineen pienoista laskua havaittiin joillakin potilailla SIMBRINZA-silmätippojen annostelun jälkeen. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun SIMBRINZA-silmätippoja käytetään samanaikaisesti eräiden lääkevalmisteiden, kuten verenpainelääkkeiden ja/tai sydänglykosidien, kanssa.

On oltava varovainen, kun aletaan käyttää samanaikaisesti systeemistä lääkettä (tai sen annostusta muutetaan) (farmaseuttisesta lääkemuodosta riippumatta), jolla voi olla yhteisvaikutus α -adrenergisten agonistien kanssa tai joka voi vaikuttaa niiden aktiviteettiin. Näitä lääkkeitä ovat esim. adrenergisen reseptorin agonistit tai antagonistit, kuten isoprenaliini ja pratsosiini.

Brintsolamidi on hiilihappoanhydraasin estäjä ja imeytyy systeemisesti myös paikallisesti käytettynä. Happo-emästasyyrimien häiriöitä on ilmoitettu suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien käytön yhteydessä. Yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon SIMBRINZA-hoitoa saavilla potilailla.

Suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän ja paikallisen brintsolamidin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa hiilihappoanhydraasin eston tunnettuja systeemisistä vaikutuksista. SIMBRINZA-silmätippojen ja suun kautta otettavien hiilihappoanhydraasin estäjien yhteiskäyttöä ei suositella.

Brintsolamidin metaboloitumisesta vastaavia sytokromi-P-450-isoentsyymejä ovat mm. CYP3A4 (pääasiallinen), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. CYP3A4:n estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, klotrimatsoli, ritonaviiri ja troleandomysiini, estävät todennäköisesti CYP3A4-isoentsyymien välityksellä tapahtuvaa brintsolamidin metaboloitumista. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli potilaalle annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiä. Brintsolamidin kumuloituminen on kuitenkin epätodennäköistä, koska eliminoituminen tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Brintsolamidi ei ole sytokromi-P450-isoentsyymien estäjä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja SIMBRINZA-silmätippojen käytöstä raskaana oleville naisille. Brintsolamidi ei ollut teratogeeninen systeemisesti (suun kautta) annettuna rotilla ja kaneilla. Suun kautta otettavalla brimonidiinilla tehdyissä eläinkokeissa ei todettu suoria haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia. Eläinkokeissa brimonidiini läpäisi istukan ja pääsi jossakin määrin sikiön verenkiertoon (ks. kohta 5.3). SIMBRINZA-silmätippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä niitä saa antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö paikallisesti annettu SIMBRINZA rintamaitoon. Saatavissa olevat eläimiä koskevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että brintsolamidia erittyy rintamaitoon hyvin pieninä määrinä suun kautta annostelun jälkeen. Suun kautta otettu brimonidiini erittyy äidinmaitoon. Rintaruokkivien naisten ei pidä käyttää SIMBRINZA-silmätippoja.

Hedelmällisyys

Ei-kliiniset tiedot eivät osoita brintsolamidilla tai brimodiinilla olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen. SIMBRINZA-silmätippojen paikallisen silmään antamisen vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

SIMBRINZA-silmätippoilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

SIMBRINZA voi aiheuttaa huimausta, uupumusta ja/tai unisuutta, mikä voi haitata ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

Ohimenevä näön sumeneminen tai muut näköhäiriöt saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos näkö hämärtyy tippoja silmään tiputettaessa, potilaan on odotettava näön kirkastumista, ennen kuin ajaa autoa tai käyttää koneita.

Suun kautta otettavat hiilihappoanhydraasin estäjät saattavat heikentää iäkkäiden potilaiden kykyä suorittaa tehtäviä, jotka edellyttävät henkistä valppautta ja/tai fyysistä koordinaatiota (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa SIMBRINZA-silmätippoja annosteltiin kahdesti vuorokaudessa, yleisimmät haittavaikutukset olivat silmän verekkyyden ja silmän allergiatyyppiset reaktiot, joita ilmeni noin 6–7 prosentilla potilaista, ja makuhäiriö (kitkerä tai poikkeava maku suussa tippojen tiputtamisen jälkeen), jota ilmeni noin 3 prosentilla potilaista.

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa SIMBRINZA-silmätippoja annosteltiin kahdesti vuorokaudessa, sekä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen yksittäisten ainesosien, brintsolamidin ja brimonidiinin, osalta. Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavan luokittelun mukaisia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen: nenänielun tulehdus ² , nielutulehdus ² , poskiontelontulehdus ² . Tuntematon: nuha ² .
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: pienentynyt punasolujen määrä ² , suurentunut veren kloridipitoisuus ² .
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen: yliherkkyys ³ .
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen: apatia ² , masennus ^{2,3} , masentuneisuus ² , unettomuus ¹ , heikentynyt seksuaalivietti ² , painajaiset ² , hermostuneisuus ² .
Hermosto	Yleinen: uneliaisuus ¹ , huimaus ³ , makuhäiriö ¹ . Melko harvinainen: päänsärky ¹ , motorisen toiminnan häiriö ² , muistinmenetykset ² , muistin heikkeneminen ² , tuntoharhat ² . Hyvin harvinainen: pyörtyminen ³ . Tuntematon: vapina ² , alentunut tuntoaistimusherakkyys ² , makuaistin puute ² .
Silmät	Yleinen: silmäallergia ¹ , sarveiskalvotulehdus ¹ , silmäkipu ¹ , epä mukava tunne silmässä ¹ , näön sumentuminen ¹ , poikkeava näkö ³ , silmän verekkyyden ¹ , sidekalvon kalpeneminen ³ . Melko harvinainen: sarveiskalvon kuluminen ¹ , sarveiskalvon turvotus ² , luomitulehdus ¹ , hiukkasia (saostumia) sarveiskalvossa ¹ , sidekalvohäiriö (papillit) ¹ , valonarkuus ¹ , fotopsia ² , silmän turpoaminen ² , silmäluomen turvotus ¹ , sidekalvon turvotus ¹ , silmän kuivuminen ¹ , silmän vuotaminen ¹ , heikentynyt näkö ² , lisääntynyt kyynelvuoto ¹ , siipikalvo ² , silmäluomen punoitus ¹ , Meibomin rauhasen tulehdus ² , kahtena näkeminen ² , häikäistyminen ² , silmän alentunut tuntoaistimus ² , kovakalvon pigmentaatio ² , sidekalvonalainen rakkula ² , epänormaali tunne silmässä ¹ , silmien rasittuminen ¹ . Hyvin harvinainen: uveiitti ³ , mioosi ³ . Tuntematon: näköhäiriöt ² , madaroosi ² .
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen: huimaus ¹ , tinnitus ² .
Sydän	Melko harvinainen: kardiorespiratorinen vajaus ² , angina pectoris ² , rytmihäiriö ³ , sydämentykytykset ^{2,3} , epäsäännöllinen syke ² , bradykardia ^{2,3} , takykardia ³ .
Verisuonisto	Melko harvinainen: hypotensio ¹ . Hyvin harvinainen: hypertensio ³ .

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen: dyspnea ² , keuhkoputken hyperaktiiviteetti ² , nielun ja kurkunpään kipu ² , kurkun kuivuminen ¹ , yskä ² , nenän verenvuoto ² , ylähengitysteiden tukkoisuus ² , nenän tukkoisuus ¹ , vetinen vuoto nenästä ² , kurkun ärsytys ² , nenän kuivuus ¹ , takanielun limaisuus ¹ , aivastelu ² . Tuntematon: astma ² .
Ruoansulatuselimistö	Yleinen: suun kuivuminen ¹ . Melko harvinainen: ruoansulatushäiriöt ¹ , ruokatorvitulehdus ² , epämiellyttävä tunne vatsassa ¹ , ripuli ² , oksentelu ² , pahoinvointi ² , tihentynyt suolen toiminta ² , ilmavaivat ² , alentunut tuntoaistimus suussa ² , tuntoharha suussa ¹ .
Maksa ja sappi	Tuntematon: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ² .
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen: kosketusihottuma ¹ , nokkosihottuma ² , ihottuma ² , makulopapulaarinen ihottuma ² , yleistynyt kutina ² , alopesia ² , ihon kireys ² . Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4), kasvojen turvotus ³ , dermatiitti ^{2,3} , punoitus ^{2,3} .
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen: selkäkipu ² , lihasspasmit ² , lihaskipu ² . Tuntematon: nivelkipu ² , raajakipu ² .
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen: munuaiskipu ² . Tuntematon: tiheä virtsaamisen tarve ² .
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen: erektiohäiriö ² .
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen: kipu ² , epämukava tunne rinnassa ² , poikkeava olo ² , rauhaton olo ² , ärtyneisyys ² , lääkejäämät ¹ . Tuntematon: rintakipu ² , perifeerinen turvotus ^{2,3} .
¹ SIMBRINZA-silmätippojen yhteydessä havaittu haittavaikutus	
² Brintsolamidimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus	
³ Brimonidiinimonoterapian yhteydessä havaittu haittavaikutus	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Makuhäiriö oli yleisin SIMBRINZA-silmätippojen käyttöön (3,4 %) liittyvä systeeminen haittavaikutus. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että silmätippoja pääsee kulkeutumaan nenänieluun kyynelkanavaa pitkin, ja tämä vaikutus johtuu pääosin SIMBRINZA-silmätippojen sisältämästä brintsolamidista. Tätä haittaa voidaan vähentää painamalla kevyesti kyynelkanavaa tai varovaisesti sulkemalla silmäluomet silmätippojen annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

SIMBRINZA sisältää brintsolamia, joka on systeemisesti imeytyvä sulfonamidiryhmään kuuluva hiilihappoanhydraasin estäjä. Ruoansulatuskanavaan ja hermostoon kohdistuvat vaikutukset, hematologiset vaikutukset sekä munuaisiin ja aineenvaihduntaan kohdistuvat vaikutukset liittyvät yleisesti systeemiin hiilihappoanhydraasin estäjiin. Samantyyppisiä haittavaikutuksia, jotka liittyvät suun kautta otettaviin hiilihappoanhydraasin estäjiin, saattaa esiintyä myös paikallisesti käytettävillä hiilihappoanhydraasin estäjillä.

SIMBRINZA-silmätippojen sisältämään brimonidiiniin yleisesti liittyviä haittavaikutuksia ovat silmän allergiatyyppisten reaktioiden kehittyminen, uupumus ja/tai uneliaisuus sekä suun kuivuminen. Brimonidiinin käyttöön on liittynyt hyvin vähäistä verenpaineen laskua. Joillakin SIMBRINZA-silmätippoja saaneilla potilailla verenpaine nousi samalla tavoin kuin brimonidiinimonoterapian yhteydessä on havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

SIMBRINZA-silmätippojen mahdollisessa yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista tukihoidoa. Potilaan hengitystiet on pidettävä auki.

SIMBRINZA-silmätippojen sisältämän brintsolamidin vuoksi elektrolyyttitasapainon häiriöitä, asidoosia ja mahdollisesti hermostollisia vaikutuksia voi esiintyä. Seerumin elektrolyyttipitoisuuksia (erityisesti kalium) ja veren pH-arvoa on seurattava.

SIMBRINZA-silmätippojen brimonidiinin tahattomasta suun kautta ottamisesta aikuisilla on vain hyvin rajallisesti tietoa. Ainoa tähän mennessä ilmoitettu haittavaikutus on hypotensio. Raportoidussa tapauksessa hypotensiivistä episodista seurasi rebound-hypertensio.

Muiden suun kautta otettavien alfa-2-agonistien ylinoituksen on raportoitu aiheuttaneen oireina verenpaineen laskua, heikkoutta, oksentelua, letargiaa, sedaatiota, bradykardiaa, arytmiä, mioosia, apneaa, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja kouristuksia.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla on ilmoitettu ilmenneen vakavia haittavaikutuksia SIMBRINZA-silmätippojen brimonidiiniainekomponentin tahattoman nielemisen seurauksena. Potilailla on esiintynyt oireina keskushermostolamaa, tyypillisesti ohimenevää koomaa tai tajunnantason laskua, letargiaa, uneliaisuutta, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa, ja heidän tilansa on vaatinut tehohoitoa sairaalassa ja tarvittaessa intubaation. Kaikkien potilaiden on raportoitu toipuneen täysin, yleensä 6–24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmälääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, ATC-koodi: S01EC54

Vaikutusmekanismi

SIMBRINZA sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, brintsolamidia ja brimonidiinitartraattia. Nämä kaksi ainesosaa alentavat silmänsisäistä painetta potilailla, joilla on avokulmaglaukooma ja silmän hypertensio; tämä vaikutus perustuu siihen, että se vähentää kammionesteen muodostumista processus ciliariksessa silmässä. Vaikka sekä brintsolamidi että brimonidiini alentavat silmänsisäistä painetta vähentämällä kammionesteen muodostumista, niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Brintsolamidi vaikuttaa estämällä hiilihappoanhydraasi (CA-II) -entsyymin toimintaa värekarvaepiteelissä, mikä vähentää bikarbonaatti-ionien muodostumista ja johtaa värekarvaepiteelin poikki tapahtuvan natriumin ja nesteen siirron vähentymiseen ja siten myös kammionesteen muodostumisen vähentymiseen. Brimonidiini, joka on alfa-2-adrenerginen agonisti, estää adenylaattisyklaasientsyymin toimintaa ja vähentää kammionesteen cAMP-riippuvaista muodostumista. Lisäksi brimonidiinin annostelu lisää uveoskleraalista ulosvirtausta.

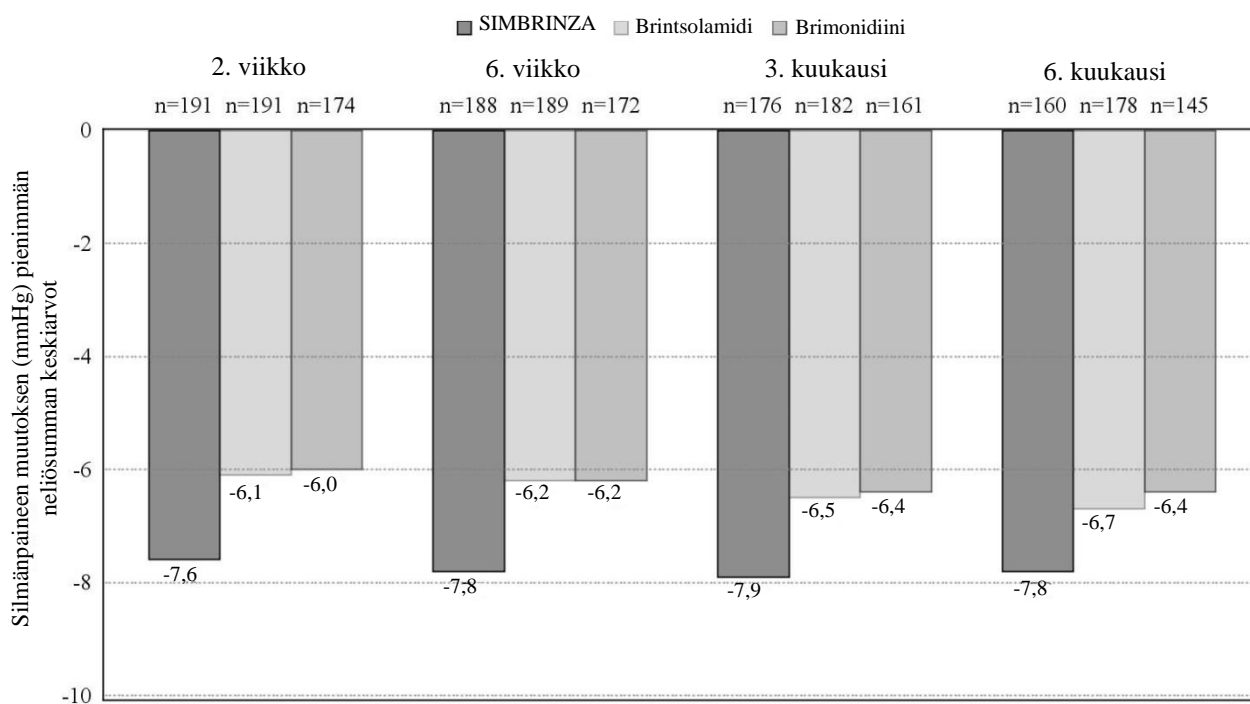
Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliininen teho ja turvallisuus

Monoterapia

Kuuden kuukauden kontrolloidussa, eri tekijöiden vaikutusta tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 560 avokulmaglaukoomaa (mukaan lukien pseudoeksfoliaatio tai pigmenttidispersio-oireyhtymä) ja/tai silmän hypertensiota sairastavaa potilasta, joiden sairaus oli tutkijan mielestä riittämättömästi hallinnassa monoterapiassa tai jotka saivat jo useita silmänsisäistä painetta alentavia lääkevalmisteita ja joiden keskimääräinen silmänpaineen vuorokautinen lähtöarvo oli 26 mmHg, kahdesti vuorokaudessa aamuisin annettu SIMBRINZA laski vuorokautista silmänpainetta keskimäärin noin 8 mmHg. SIMBRINZA-silmätippojen käyttö sai aikaan tilastollisesti merkitsevän keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen alenemisen verrattuna brintsolamidin annokseen 10 mg/ml tai brimonidiinin annokseen 2 mg/ml kahdesti vuorokaudessa annosteltuna, ja tämä vaikutus havaittiin kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan (kuva 1).

Kuva 1 Keskimääräinen^a vuorokautinen (klo 9:00, +2 tuntia, +7 tuntia) silmänsisäisen paineen muutos lähtötilanteeseen nähden (mmHg) – eri tekijöiden vaikutusta tutkiva tutkimus



^aPienimmän neliösumman keskiarvot johdettiin tilastollisesta mallista, joka huomioi tutkimuspaikan, klo 9:00 lähtötason silmänsisäisen paineen tiedot ja korreloidut silmänsisäisen paineen mittaukset potilaan osalta. Kaikki hoitojen erot (SIMBRINZA vastaan yksittäiset ainesosat) olivat tilastollisesti merkitseviä, $p = 0,0001$ tai vähemmän.

Keskimääräinen silmänsisäisen paineen alentuminen kunakin ajankohtana jokaisella käynnillä oli suurempi SIMBRINZA-valmisteen (6–9 mmHg) tapauksessa kuin joko brintsolamidin (5–7 mmHg) tai brimonidiinin (4–7 mmHg) monoterapiassa. Keskimääräinen prosentuaalinen silmänpaineen alentuminen lähtötilanteesta SIMBRINZA-valmistetta käytettäessä vaihteli 23 prosentista 34 prosenttiin. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden silmänsisäisen paineen arvo oli alle 18 mmHg, oli suurempi SIMBRINZA-ryhmässä kuin brintsolamidiryhmässä 11/12 arvioinnissa 6. kuukauteen saakka ja suurempi SIMBRINZA-ryhmässä kuin brimonidiiniryhmässä kaikissa 12 arvioinnissa 6. kuukauteen saakka. Ensisijaisella tehon arviointikäynnillä, joka tapahtui 3. kuukautena ajankohtana + 2 tuntia (aamun huipputehokkuutta vastaavaan aikaan), alle 18 mmHg:n silmänsisäisen paineen mittausarvon saaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 68,8 % SIMBRINZA-ryhmässä, 42,3 % brintsolamidiryhmässä ja 44,0 % brimonidiiniryhmässä.

Kuuden kuukauden kontrolloidussa, vertailukelpoisuutta (non-inferiority) tutkivassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 890 avokulmaglaukoomaa (mukaan lukien pseudoeksfoliaatio tai pigmenttidispersio-oireyhtymä) ja/tai silmän hypertensiota sairastavaa potilasta, joiden sairaus oli tutkijan mielestä riittämättömästi hallinnassa monoterapiassa tai jotka saivat jo useita silmänsisäistä painetta alentavia lääkevalmisteita ja joiden keskimääräinen silmänpaineen vuorokautinen lähtöarvo oli 26–27 mmHg, SIMBRINZA-silmätipat osoittautuivat vertailukelpoisiksi samanaikaisesti annosteltujen brintsolamidin (annos 10 mg/ml) + brimonidiinin (annos 2 mg/ml) kanssa kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan, kun vertailukelpoisuus määritettiin sen mukaan, mikä oli keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen vähentyminen lähtötilanteeseen nähden (taulukko 1).

Taulukko 1 Keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen (mmHg) lähtötasoon nähden tapahtuneen muutoksen vertailu – vertailukelpoisuustutkimus (non-inferiority)

Käynti	SIMBRINZA, k.a. ^a	Brintsolamidi + brimonidiini, k.a. ^a	Ero, k.a. ^a (95 %:n luottamusväli)
2. viikko	–8,4 (n = 394)	–8,4 (n = 384)	–0,0 (–0,4; 0,3)
6. viikko	–8,5 (n = 384)	–8,4 (n = 377)	–0,1 (–0,4; 0,2)
3. kuukausi	–8,5 (n = 384)	–8,3 (n = 373)	–0,1 (–0,5; 0,2)
6. kuukausi	–8,1 (n = 346)	–8,2 (n = 330)	0,1 (–0,3; 0,4)
^a Pienimmän neliösumman keskiarvot johdettiin tilastollisesta mallista, joka huomioi tutkimuspaikan, klo 9:00 lähtötason silmänsisäisen paineen tiedot ja korreloidut silmänsisäisen paineen mittaukset potilaan osalta.			

Keskimääräiset silmänsisäisen paineen alentumiset lähtötasoon nähden olivat kunakin ajankohtana ja kullakin käynnillä vastaavanlaiset (7–10 mmHg) sekä SIMBRINZA-silmätippoja käytettäessä että annosteltaessa yksittäiset ainesosat samanaikaisesti. Keskimääräinen prosentuaalinen silmänpaineen alentuminen lähtötilanteeseen nähden SIMBRINZA-valmistetta käytettäessä vaihteli 25 prosentista 37 prosenttiin. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden silmänsisäinen paine oli alle 18 mmHg, oli samanlainen tutkimuspaikkojen kesken samana ajankohtana 6. kuukauteen saakka SIMBRINZA- ja brintsolamidi + brimonidiini -ryhmissä. Ensisijaisella tehon arviointikäynnillä, joka tehtiin 3. kuukautena ajankohtana + 2 tuntia (aamun huipputehokkuutta vastaavaan aikaan), alle 18 mmHg:n silmänsisäisen paineen mittausarvon saaneiden potilaiden prosenttiosuus oli 71,6 % molemmissa tutkimusryhmissä.

Lisähoito

Kliiniset tiedot SIMBRINZA-silmätippojen käytöstä lisähoitona prostaglandiiniainalogihoidon (PGA) rinnalla osoittivat myös, että SIMBRINZA + PGA –hoidon teho silmänsisäisen paineen alentamisessa oli parempi kuin pelkän PGA-hoidon teho. Tutkimuksessa CQVJ499A2401 SIMBRINZA + PGA –hoidon (kun PGA oli travoprosti, latanoprosti tai bimatoprosti) teho silmänsisäisen paineen alentamisessa lähtötasoon verrattuna oli parempi kuin vehikkeli + PGA –hoidon teho 6 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Lähtötasoon nähden mitatun mallivakioidun keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen muutoksen ero hoitoryhmien välillä oli -3,44 mmHg (95 % lv: -4,2; -2,7, p-arvo < 0,001).

Kliiniset tiedot SIMBRINZA-silmätippojen käytöstä lisähoitona kiinteäannoksisten travoprosti-timololimaleaattisilmätippojen (liuos) rinnalla osoittivat myös, että SIMBRINZA + travoprosti-timololimaleaattisilmätippahoidon teho silmänsisäisen paineen alentamisessa oli parempi kuin pelkän travoprosti-timololimaleaattisilmätippahoidon teho. Tutkimuksessa CQVJ499A2402 SIMBRINZA + travoprosti-timololimaleaattisilmätippahoidon teho silmänsisäisen paineen alentamisessa lähtötasoon verrattuna oli parempi kuin vehikkeli + travoprosti-timololimaleaattisilmätippahoidon teho 6 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Lähtötasoon nähden mitatun mallivakioidun keskimääräisen vuorokautisen silmänsisäisen paineen muutoksen ero hoitoryhmien välillä oli -2,15 mmHg (95 % lv: -2,8; -1,5; p-arvo < 0,001).

Turvallisuusprofiili SIMBRINZA-silmätippoja lisähoitona käytettäessä oli samankaltainen kuin SIMBRINZA-silmätippoja monoterapiana käytettäessä.

Yli 6 viikkoa kestävä lisähoidon tehosta ja turvallisuudesta ei ole tietoja.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset SIMBRINZA-silmätippojen käytöstä glaukooman ja silmän hypertension hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paikallisesti silmään annettu brintsolamidi imeytyy sarveiskalvon läpi. Se imeytyy myös systeemiseen verenkiertoon, jossa se sitoutuu voimakkaasti punasolujen hiilihappoanhydraasiin. Plasmapitoisuudet ovat erittäin alhaiset. Kokoverestä eliminoitumisen puoliintumisaika on pidentynyt (yli 100 päivää) ihmisillä hiilihappoanhydraasin punasoluihin sitoutumisen vuoksi.

Paikallisesti annettu brimonidiini imeytyy nopeasti silmään. Kaneilla suurimmat pitoisuudet silmässä saavutettiin useimmissa tapauksissa alle tunnissa. Suurimmat pitoisuudet ihmisen plasmassa olivat alle 1 ng/ml, ja ne saavutettiin alle 1 tunnin kuluessa. Plasmapitoisuudet laskevat noin 2–3 tunnin puoliintumisajalla. Pitkäaikaisessa annostelussa ei tapahdu kumuloitumista.

Paikalliseen silmään antamiseen perustuvassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailtiin kaksi tai kolme kertaa päivässä annettujen SIMBRINZA-silmätippojen sekä samalla annostustavalla yksittäin annosteltujen brintsolamidin ja brimonidiinin systeemistä farmakokinetiikkaa, vakaan tilan kokoveren brintsolamidin ja N-desetyylibrintsolamidin farmakokinetiikka olivat samanlaiset yhdistelmävalmisteen ja yksinään annetun brintsolamidin välillä. Samaten yhdistelmästä saadun brimonidiinin vakaan tilan farmakokinetiikka plasmassa oli samankaltainen kuin yksinään annetun brimonidiinin; ainoa poikkeus oli kahdesti päivässä SIMBRINZA-silmätippoja saaneiden hoitoryhmä, jonka osalta keskimääräinen $AUC_{0-12\text{ tuntia}}$ oli noin 25 % alempi kuin kahdesti päivässä annostellun pelkän brimonidiinin.

Jakautuminen

Kaneilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että brintsolamidin suurimmat pitoisuudet silmässä paikallisen annostelun jälkeen ovat silmän etuosan kudoksissa, kuten sarveiskalvossa, sidekalvossa, kammionesteessä ja värikalvossa/sädekehässä. Sen pidättäminen silmän kudoksiin pidentyy karbonihappoanhydraasiin sitoutumisen vuoksi. Brintsolamidi sitoutuu kohtuullisesti (noin 60 %) ihmisen plasman proteiineihin.

Brimodiinilla on affiniteettiä pigmentillisiä silmän kudoksia ja erityisesti värikalvoa/sädekehää kohtaan sen tunnettujen melaniinin sitomiseen liittyvien ominaisuuksien vuoksi. Kliiniset ja ei-kliiniset turvallisuustiedot osoittavat kuitenkin, että se on hyvin siedettyä ja turvallista pitkäaikaisesti annosteltuna.

Biotransformaatio

Brintsolamiaa metaboloivat maksan sytokromi-P450-isoentsyymit ja erityisesti CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. Pääasiallinen metaboliitti on N-desetyylibrintsolamidi, ja sen jälkeen tärkeimmät ovat N-desmetoksi-propyyli- ja O-desmetyylimetaboliitit sekä N-propionihappoanalogi, joka muodostuu O-desmetyylibrintsolamidin N-propyyლისivuketjun hapettumisen myötä. Brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi eivät estä sytokromi-P450-isoentsyymejä pitoisuuksilla, jotka ovat vähintään 100 kertaa suurimpien systeemisten tasojen yläpuolella.

Maksan aldehydioksidaasi metaboloii laajalti brimodiinia, ja sen päämetaboliitteina muodostuu 2-oksobrimodiinia, 3-oksibrimodiinia ja 2,3-dioksobrimodiinia. Imidatsoliinirenkään oksidatiivinen pilkkoutumista 5-bromi-6-guanidinokinoksaliniiniksi on myös havaittu.

Eliminaatio

Brintsolamidi eliminoituu pääasiassa muuttumattomana virtsaan. Ihmisillä virtsan brintsolamidi ja N-desetyylibrintsolamidi vastasivat noin 60 % ja 6 % annoksesta. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ilmeni tietynasteista sappieritystä (noin 30 %), pääasiassa metaboliitteina.

Brintsolamidi eliminoituu virtsaan pääasiassa metaboliitteina. Rotissa ja apinoilla virtsan metaboliitit vastasivat 60–75 % suun kautta tai laskimoon annostelluista annoksista.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Brintsolamidin farmakokinetiikka on luonnostaan ei-lineaarinen karbonihappoanhydraasin kokovereen ja erilaisiin kudoksiin tapahtuvan saturaation sitoutumisen vuoksi. Vakaan tilan altistus ei lisäännä annoksesta riippuvaisesti.

Sitä vastoin brimodiinilla on lineaarinen farmakokinetiikka kliinisesti terapeuttisella annosalueella.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

SIMBRINZA on tarkoitettu vaikuttamaan paikallisesti silmässä. Ihmisen silmäaltistuksen arviointi tehokkailta annoksilla ei ole mahdollista. Ihmisiltä ei ole määritetty silmänsisäisen paineen farmakokineettistä/farmakodynaamista suhdetta.

Muut erityisryhmät

SIMBRINZA-silmätipoille ei ole tehty iän, rodun ja munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutuksia määrittäviä tutkimuksia. Tutkimuksessa, jossa verrattiin japanilaisia ja ei-japanilaisia, Brinzolamidin systeeminen farmakokinetiikka oli samankaltainen molemmissa ryhmissä. Toisessa tutkimuksessa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla osoitettiin brintsolamidin ja N-desetyylibrintsolamidin systeemisen altistuksen lisäyksen olevan 11,6–2,8-kertainen terveisiin verrattuna. Tämä lääkeaineeseen liittyvän materiaalin vakaan tilan punasolupitoisuuksien lisäys ei laskenut punasolujen karbonihappoanhydraasin aktiivisuutta tasolle, joilla ilmeni systeemisiä haittavaikutuksia. Yhdistelmävalmistetta ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml minuutissa).

Brimonidiinin C_{max} , AUC ja eliminoitumisen puoliintumisaika ovat samankaltaiset vanhuksilla (yli 65-vuotiailla) ja nuorilla aikuisilla. Munuaisten ja maksan vajaatoiminnan vaikutuksia brimonidiinin systeemiseen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Kun otetaan huomioon vähäinen systeeminen brimonidiinialtistus paikallisen silmään annostelun jälkeen, on odotettavissa, että plasma-altistuksen muutokset eivät ole kliinisesti merkitseviä.

Pediatriset potilaat

Brintsolamidin ja brimonidiinin, yksinään tai yhdessä annosteltuina, systeemistä farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Brintsolamidi

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen aiheuttamaa toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittoja on ei-kliinisissä lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Enimmillään 6 mg/kg/vrk brintsolamidia (261 kertaa suositeltua kliinistä vuorokausiannosta 23 µg/kg/vrk suurempi annos) sikiölle toksisilla, suun kautta otettavilla annoksilla saaneilla kaneilla ei ilmennyt vaikutusta sikiön kehitykseen. Rotilla 18 mg/kg/vrk (783 kertaa suositeltua kliinistä vuorokausiannosta suurempi annos) aiheutti sikiön kallon luutumisen lievää heikkenemistä ja sikiön rintalastan kehityshäiriöitä, mutta tätä vaikutusta ei todettu, kun annos oli 6 mg/kg/vrk. Näihin tuloksiin liittyi metabolinen asidoosi, johon puolestaan liittyi emojen kehonpainon lisääntymisen vähentyminen sekä sikiön painon vähentyminen. Sikiöpainojen havaittiin laskevan annokseen liittyen kantavilla emoilla, jotka saivat 2–18 mg/kg/vrk. Jälkeläisille imetyksen aikana haitaton annostus (NAEL) oli 5 mg/kg/vrk.

Brimonidiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Propyleeniglykoli
Karbomeeri 974P
Boorihappo
Mannitoli
Natriumkloridi
Tyloksapoli
Suolahappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

4 viikkoa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

8 ml:n pyöreät, läpinäkymättömät, matalan tiheyden polyetyleenistä (LDPE) valmistetut pullot, joissa on LDPE-tippakärki ja valkoinen polypropeenikierrekorkki ja jotka sisältävät 5 millilitraa suspensiota.

Kartonkipakkaus, joka sisältää 1 tai 3 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/933/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. helmikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS, 5 ml:n PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmätipat, suspensio
brinzolamid./brimonidin. tartr.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia ja 2 mg brimonidiinitartraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Benzalkon. chlorid., propylenglycol., carbomer. 974P, acid. boric., mannitol., natr. chlorid., tyloxapol., acid. hydrochlorid. et/aut natr. hydroxid. (const. pH), aq. purif. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Silmätipat, suspensio

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravistettava hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Silmän pinnalle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta.

Avattu:

Avattu (1):

Avattu (2):

Avattu (3):

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

simbrinza

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmätipat
brinzolamid./brimonidin. tartr.

Silmän pinnalle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml silmätipat, suspensio brintsolamidi/brimonidiinitartraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, optikon tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, optikolle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä SIMBRINZA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät SIMBRINZA-silmätippoja
3. Miten SIMBRINZA-silmätippoja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SIMBRINZA-silmätippojen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä SIMBRINZA on ja mihin sitä käytetään

SIMBRINZA sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, brintsolamidia ja brimodiinitartraattia. Brintsolamidi kuuluu hiilihappoanhydraasin estäjinä tunnettujen lääkeaineiden ryhmään, ja brimonidiini kuuluu alfa-2-adrenergisen reseptorin agonisteiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Näiden kahden lääkeaineen yhteisvaikutus laskee silmänsisäistä painetta.

SIMBRINZA-valmistetta käytetään alentamaan korkeaa silmänpainetta aikuisilla (18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) potilailla, joilla on glaukooma tai silmän hypertensio ja joiden silmien liian korkea painetta ei saada tehokkaasti hallintaan yhdellä lääkkeellä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät SIMBRINZA-silmätippoja

Älä käytä SIMBRINZA-silmätippoja

- jos olet allerginen brintsolamidille tai brimonidiinitartraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen sulfonamideille (näitä on mm. diabeteslääkkeissä, antibiooteissa ja nesteenoistolääkkeissä)
- jos käytät monoamiinioksidaasin estäjiä (käytetään esimerkiksi masennuksen ja Parkinsonin taudin hoitoon) tai tiettyjä masennuslääkkeitä. Ilmoita lääkärillesi, jos käytät jotain masennuslääkettä
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus
- jos veresi on liian hapanta (tätä tilaa kutsutaan hyperkloremiseksi asidoosiksi)
- vauvoille ja alle 2-vuotiaille lapsille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, optikon tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät SIMBRINZA-silmätippoja, jos sinulla on tällä hetkellä tai on ollut aiemmin

- maksaongelmia
- tietyn tyyppinen korkea silmänsisäisen paine, jota kutsutaan ahdaskulmaglaukoomaksi
- kuivat silmät tai sarveiskalvo-ongelmia
- sepelvaltimotauti (oireita voivat olla kipu tai puristava tunne rinnassa, hengästyminen tai tukehtumisen tunne), sydämen vajaatoiminta, korkea tai alhainen verenpaine
- masennus
- heikentynyt tai heikko verenkierto (kuten Raynaud'n tauti, Raynaud'n oireyhtymä tai aivoverenkierron vaje)
- jos sinulla on joskus ilmennyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kesimistä, rakkalamuodostusta ja/tai suun haavaumia SIMBRINZA-silmätippojen tai muiden samankaltaisten lääkkeiden käyttämisen jälkeen.

Ole erityisen varovainen SIMBRINZA-silmätippojen kanssa:

Brintsolamidi-hoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Lopeta SIMBRINZA-silmätippojen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee mikä tahansa kohdassa 4 kuvatuista vakavien ihoreaktioiden oireista.

Jos käytät pehmeitä piilolinssijä, älä käytä tippoja linssien ollessa silmissä. Ks. alla kohta ”Piilolinssien käyttäminen – SIMBRINZA sisältää bentsalkoniumkloridia”.

Lapset ja nuoret

SIMBRINZA-silmätippoja ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. On erityisen tärkeää, että tätä lääkettä ei käytetä alle 2-vuotiaille lapsille (ks. yllä kohta ”Älä käytä SIMBRINZA-silmätippoja”), sillä todennäköisesti käyttö ei ole turvallista.

Muut lääkevalmisteet ja SIMBRINZA

Kerro lääkärille, optikolle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

SIMBRINZA voi vaikuttaa muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutukseen, myös glaukooman hoidossa käytettäviin muihin silmätippoihin, tai muut lääkkeet voivat vaikuttaa SIMBRINZA-valmisteen vaikutukseen.

Kerro lääkärille, jos käytät tai aiot käyttää jotain seuraavista lääkkeistä:

- verenpainetta alentavat lääkkeet
- sydänlääkkeet, mukaan lukien digoksiini (käytetään sydänongelmien hoitamiseen)
- muut glaukoomalääkkeet, joilla hoidetaan myös vuoristotautia ja joita ovat asetatsolamidi, metatsoliamidi ja dortsolamidi
- lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa metaboliaan, kuten klooripromatsiini, metyyliifenidaatti ja reserpiini
- viruslääkkeet, retroviruslääkkeet (joita käytetään HIV:n hoitoon) tai antibiootit
- hiiva- tai sienilääkkeet
- monoamiinioksidaasin estäjät tai masennuslääkkeet, mukaan lukien amitriptyliini, nortriptyliini, klomipramiini, mianseriini, venlafaksiini ja duloksetiini
- anestetit
- sedatiivit, opiaatit tai barbituraatit

Kerro lääkärille myös, jos jonkin nykyisen lääkkeesi annostusta muutetaan.

SIMBRINZA alkoholin kanssa

Jos käytät säännöllisesti alkoholia, käänny lääkärin, optikon tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen tämän lääkkeen käyttämistä. Alkoholi voi vaikuttaa SIMBRINZA-silmätippojen toimintaan.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, optikolta tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Raskaana olevien naisten kannattaa käyttää tehokasta ehkäisyä SIMBRINZA-hoidon aikana. SIMBRINZA-silmätippojen käyttöä ei suositella raskauden aikana. SIMBRINZA-silmätippoja ei saa käyttää ilman lääkärin määräystä.

Jos imetät, SIMBRINZA-valmistetta saattaa joutua äidinmaitoon. SIMBRINZA-silmätippojen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat huomata, että näkösi sumentuu tai toimii poikkeavalla tavalla hetken SIMBRINZA-silmätippojen tiputtamisen jälkeen. SIMBRINZA voi aiheuttaa myös huimausta, uneliaisuutta tai väsyneisyyttä joillain potilailla.

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin oireesi ovat hävinneet.

Piilolinssien käyttäminen – SIMBRINZA sisältää bentsalkoniumkloridia

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia 0,15 mg per 5 ml, joka vastaa 0,03 mg/ml.

SIMBRINZA sisältää säilytysainetta, jonka nimi on bentsalkoniumkloridi ja joka saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja voi muuttaa niiden väriä. Poista piilolinssit ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja laita piilolinssit takaisin 15 minuutin kuluttua. Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa silmä-ärsytystä erityisesti, jos sinulla on kuivat silmät tai sarveiskalvon sairaus (silmän etuosan läpinäkyvä kerros). Jos silmäsi tulee poikkeavaa tunnetta, pistelyä tai kipua tämän lääkkeen käytön jälkeen, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

3. Miten SIMBRINZA-silmätippoja käytetään

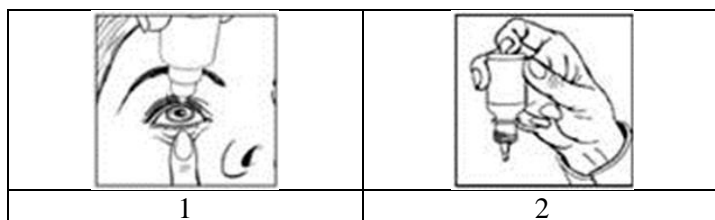
Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai optikko tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, optikolta tai apteekista, jos olet epävarma.

SIMBRINZA-silmätippoja saa käyttää vain silmiin. Niitä ei saa niellä tai antaa pistoksena.

Suositteltu annos on yksi tippa hoidettavaan silmään tai silmiin kaksi kertaa vuorokaudessa. Käytä lääkettä samaan aikaan joka päivä.

Käyttäminen

Pese aluksi kätesi.



Ravista pulloa hyvin ennen käyttöä.

Kierrä korkki auki. Jos avaamisen yhteydessä irtoava sinettirengas on löysällä korkin poistamisen jälkeen, irrota se ennen lääkkeen käyttämistä.

Älä koske tippakärkeen sormillasi avatessasi tai sulkiessasi pulloa, sillä muutoin silmätipppapulloon voi päästä taudinaiheuttajia.

Pidä pulloa peukalon ja sormien välissä niin, että pullon kärki osoittaa alaspäin.

Kallista päätäsi taaksepäin.

Vedä sormella alaluomea alaspäin, kunnes silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku". Tippa tiputetaan tähän taskuun (kuva 1).

Vie pullon tiputuskärki lähelle silmää. Tässä voi käyttää apuna peiliä.

Älä kosketa tippakärjellä silmää, silmäluomea, silmää ympäröiviä alueita tai muita pintoja, sillä muutoin silmätipppapulloon voi päästä taudinaiheuttajia.

Paina varovasti pullon pohjaa, jolloin pullosta vapautuu yksi SIMBRINZA-silmätippa.

Älä purista pulloa, sillä se on suunniteltu niin että kevyt painallus pullon pohjaan riittää (kuva 2).

Voit vähentää kehon muihin osiin tulevan lääkkeen määrää silmätipan tiputtamisen jälkeen pitämällä silmän suljettuna ja painamalla samalla kevyesti silmäkulmasta nenän vierestä sormillasi vähintään 2 minuutin ajan.

Jos toinenkin silmä on hoidettava, toista edellä kuvatut vaiheet toiselle silmälle. Pulloa ei tarvitse sulkea ja ravistella ennen tipan tiputtamista toiseen silmään. Sulje korkki tiiviisti heti käytön jälkeen.

Jos käytät muita silmätippoja SIMBRINZA-silmätippojen lisäksi, odota vähintään viisi minuuttia SIMBRINZA-silmätippojen ja muiden silmätippojen annostelun välillä.

Jos tippa ei osu silmään, tiputa uusi tippa.

Jos käytät enemmän SIMBRINZA-silmätippoja kuin sinun pitäisi

Huuhteile silmäsi lämpimällä vedellä. Älä tiputa lisää tippoja silmään ennen kuin on seuraavan lääkemääräyksen mukaisen annoksen aika.

Vahingossa brimodiinia sisältäviä lääkkeitä nielleiden aikuisten sydämen syke hidastui ja verenpaine laski, mitä voivat seurata verenpaineen nousu, sydämen vajaatoiminta, hengitysvaikeudet ja hermostoon kohdistuvat vaikutukset. Jos näitä ilmenee, käänny heti lääkärin puoleen.

Vakavia haittavaikutuksia on ilmoitettu lapsilla, jotka ovat nielleet vahingossa brimodiinia sisältäviä lääkkeitä. Oireita ovat uneliaisuus, velttous, alhainen kehonlämpö, kalpeus ja hengitysvaikeudet. Jos näitä oireita ilmenee, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos SIMBRINZA-silmätippoja on nieltä vahingossa, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat käyttää SIMBRINZA-silmätippoja

Ota seuraava annos suunnitellulla tavalla. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä käytä yhtä tippaa enempää sairaaseen silmään / sairaisiin silmiin kaksi kertaa päivässä.

Jos lopetat SIMBRINZA-silmätippojen käytön

SIMBRINZA-silmätippojen käyttöä ei saa lopettaa neuvottelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat SIMBRINZA-silmätippojen käytön, silmänpaineesi ei pysy hallinnassa, mikä voi johtaa näön menetykseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, optikon tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat seuraavia haittavaikutuksia, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon, sillä ne saattavat johtua lääkkeestä. Tästä lääkkeestä johtuvien allergisten reaktioiden esiintymistiheyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

- vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien ihottuma tai punoitus, tai kehon tai silmien kutina
- hengitysvaikeudet
- rintakipu, epäsäännöllinen syke.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos koet äärimmäistä väsymystä tai huimausta.

SIMBRINZA-silmätippojen ja muiden brintsolamidia tai brimodiinia sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia.

Lopeta SIMBRINZA-silmätippojen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- punertavat, tasaiset, rengasmaiset tai pyöreät, usein keskiosastaan rakkulaiset läiskät vartalolla, ihon kesiminen, haavaumat suussa, nielussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä. Ennen näitä vakavia ihottumia voi ilmetä kuumetta ja flunssan kaltaisia oireita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Silmään kohdistuvat haittavaikutukset: allerginen sidekalvotulehdus (silmaallergia), silmän pinnan tulehdus, silmäkipu, epämukava tunne silmässä, näön sumentuminen tai poikkeavuus, silmien punoitus.
- Koko elimistöön kohdistuvat haittavaikutukset: uneliaisuus, huimaus, paha maku suussa, suun kuivuminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Silmään kohdistuvat haittavaikutukset: silmän pinnan vaurio, johon liittyy solukato, silmäluomen tulehdus, silmän pinnan hiukkaset, valonarkuus, silmän turvotus (sarveiskalvon tai silmäluomen), silmän kuivuminen, silmän vuotaminen, silmien vetisyys, silmäluomen punoitus, poikkeava tai heikentynyt tuntoherkkyys silmässä, silmien väsyminen, heikentynyt näkö, kahtena näkeminen, tuotehiukkasia silmässä.
- Koko elimistöön kohdistuvat haittavaikutukset: verenpaineen lasku, rintakipu, epäsäännöllinen sydämen syke, nopea tai hidas sydämen syke, sydämentykytys, nukkumisvaikeudet (unettomuus), painajaiset, masennus, yleinen voimattomuus, päänsärky, huimaus, hermostuneisuus, ärtyneisyys, yleinen sairauden tunne, muistinmenetys, hengenahdistus, astma, nenäverenvuoto, flunssan oireet, nenän tai kurkun kuivuminen, kurkun arkuus, kurkun ärsytys, yskä, nenän vuotaminen, nenän tukkoisuus, aivastelu, sivuontelon infektio, pakahtumisen tunne rinnassa, korvien soiminen, ruoansulatushäiriö, suolistokaasut tai mahakipu, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, poikkeava tunne suussa, ihon allergiaoireiden lisääntyminen, ihottuma, epänormaali tunne iholla, hiustenlähtö, yleinen kutina, verikokeessa havaittu suurentunut kloridipitoisuus veressä tai veren punasolumäärän väheneminen, kipu, selkäkipu, lihaskipu tai -spasmi, munuaiskipu, kuten alaselkäkipu, heikentynyt sukupuolivietti, sukupuolitoimintojen vaikeus miehillä.

Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

- Silmään kohdistuvat haittavaikutukset: pupillin pienentyminen.
- Koko elimistöön kohdistuvat haittavaikutukset: pyörtyily, kohonnut verenpaine.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Silmään kohdistuvat haittavaikutukset: silmäripsien kasvun heikentyminen.
- Koko elimistöön kohdistuvat haittavaikutukset: vapina, heikentynyt tunto, makuaistin häviäminen, verikokeissa havaitut poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot, kasvojen turpoaminen, nivelkipu, tihentynyt virtsaamistarve, rintakipu, raajojen turpoaminen, punertavat, tasaiset, rengasmaiset tai pyöreät, usein keskiosastaan rakkulaiset läiskät vartalolla, ihon kesiminen, haavaumat suussa, nielussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä, joita voivat edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet. Nämä vakavat ihottumat voivat olla hengenvaarallisia (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, optikolle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. SIMBRINZA-silmätippojen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Hävitä pullo infektioiden välttämiseksi neljän viikon kuluttua siitä, kun olet avannut sen ensimmäisen kerran, ja ota sen jälkeen uusi pullo käyttöön. Kirjoita avaamispäivämäärä pakkaukseen sille varattuun kohtaan.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä optikolta tai apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä SIMBRINZA sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat brintsolamidi ja brimonidiinitartraatti. Yksi millilitra suspensiota sisältää 10 mg brintsolamidia ja 2 mg brimonidiinitartraattia, joka vastaa 1,3 mg:aa brimonidiinia.
- Muut aineet ovat bentsalkoniumkloridi (ks. kohta 2, ”Piilolinssien käyttäminen – SIMBRINZA sisältää bentsalkoniumkloridia”), propyleeniglykoli, karbomeeri 974P, boorihappo, mannitoli, natriumkloridi, tyloksapoli, suolahappo ja/tai natriumhydroksidi ja puhdistettu vesi.

Valmisteeseen on lisätty pieni määrä suolahappoa ja/tai natriumhydroksidia happamuuden (pH-arvon) pitämiseksi normaalina.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

SIMBRINZA-silmätipat, suspensio on valkoinen tai lähes valkoinen neste, joka toimitetaan yksi tai kolme 5 ml:n kierrekorkillista muovipulloa sisältävässä pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.