

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml augndropar, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af dreifu inniheldur 10 mg brínzólamíð og 2 mg brimonidintartrat jafngilt 1,3 mg brimonidini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af dreifu inniheldur 0,03 mg bensalkónklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, dreifa (augndropar).

Hvít til beinhvít, einsleit dreifa, pH 6,5 (u.þ.b.).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að lækka augnþrýsting (IOP) hjá fullorðnum með gleiðhornsgláku eða háan augnþrýsting þegar ekki næst tilætluð lækkun augnþrýstings með einu lyfi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar handa fullorðnum, þ.m.t. öldruðum

Ráðlagður skammtur er einn dropi af SIMBRINZA í sjúkt auga/sjúk augu tvisvar sinnum á sólarhring.

Gleymdur skammtur

Ef gleymist að nota skammt skal halda meðferð áfram með næsta skammti eins og fyrirhugað var.

Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi

Notkun SIMBRINZA hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því er mælt með að varúðar sé gætt hjá þessum hópi (sjá kafla 4.4).

SIMBRINZA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) eða hjá sjúklingum með klóríðblóðsýringu. Þar sem brínzólamíð og aðalumbrotsefni þess skiljast einkum út um nýru er notkun SIMBRINZA frábending hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun SIMBRINZA hjá börnum og unglíngum á aldrinum 2 til 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota SIMBRINZA handa nýburum og ungbörnum yngri en 2 ára til að lækka augnþrýsting (IOP) við gleiðhornsgláku eða háan augnþrýsting þegar ekki næst tilætluð lækkun augnþrýstings með einu lyfi af öryggisástæðum (sjá kafla 4.3).

Lyfjagjöf

Til notkunar í augu.

Leiðbeina skal sjúklingum að hrista glasið vel fyrir notkun.

Þegar tárögöng eru teppt og augum lokað í 2 mínútur dregur úr frásogi. Það getur dregið úr altækum (systemic) aukaverkunum og aukið staðbundna verkun (sjá kafla 4.4).

Til að forðast mengun dropasprotans og lausnarinnar skal sýna aðgát svo dropasprotinn á glasinu snerti ekki augnlok, augnumgjörðina eða annað yfirborð. Leiðbeina skal sjúklingum að loka glasinu þétt þegar lyfið er ekki í notkun.

Nota má SIMBRINZA samhliða öðrum augnlyfjum til staðbundinnar notkunar til að lækka augnþrýsting. Ef fleiri en eitt augnlyf er notað verður að nota þau með a.m.k. 5 mínútna millibili.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir sulfónamíðum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem nota MAO-hemil (monoamine oxidase inhibitor) (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem nota þunglyndislyf sem hafa áhrif á noradrenvirk taugaboð (t.d. þríhringlaga þunglyndislyf og mianserin) (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með klóríðblóðsýringu.

Nýburar og ungbörn undir 2 ára aldri (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lyfið á ekki að gefa sem stungulyf. Leiðbeina skal sjúklingum að SIMBRINZA er ekki til inntöku.

Verkun á augu

Notkun SIMBRINZA hjá sjúklingum með þrönghornsgláku hefur ekki verið rannsökuð og ekki er mælt með notkun hjá þessum sjúklingum.

Hugsanleg áhrif brínzólamíðs á starfsemi innanþekju-glæru hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem eru með skaddaða glæru (einkum hjá sjúklingum með fáar innanþekjufrumur). Sjúklingar sem nota augnlinsur hafa ekki verið rannsakaðir sérstaklega og er mælt með nánu eftirliti með þessum sjúklingum þegar þeir nota brínzólamíð þar sem kolsýruanhýdrasahemlar geta haft áhrif á rakastig glæru og gæti verið aukin áhætta fyrir glærana þegar augnlinsur eru notaðar (varðandi frekari leiðbeiningar um notkun á augnlinsum, sjá undir „Bensalkónklóríð“). Mælt er með því að fylgst sé náið með öðrum sjúklingum sem eru í hættu hvað varðar sköddun á glæru af öðrum ástæðum eins og sjúklingum með sykursýki eða visnun á glæru.

Brimonidintartrat getur valdið ofnæmi í augum. Ef vart verður við ofnæmi skal hætta notkun. Greint hefur verið frá síðkomnum ofnæmisviðbrögðum í augum við notkun brimonidintartrats sem í einhverjum tilfellum voru talin tengjast hækkuðum augnþrýstingi.

Ekki hefur verið rannsakað hvort sjúkdómurinn geti hugsanlega versnað þegar meðferð með SIMBRINZA er hætt. Þó að lengd augnþrýstingslækkandi verkunar SIMBRINZA hafi ekki verið rannsökuð má búast við því að augnþrýstingslækkandi verkun brínzólamíðs vari í 5-7 daga. Augnþrýstingslækkandi verkun brimonidíns gæti verið lengri.

Altæk (systemic) áhrif

SIMBRINZA inniheldur brínzólamíð sem er sulfónamíð kolsýruanhýdrasahemill og frásogast í blóðrás enda þótt notkun þess sé staðbundin. Við staðbundna notkun geta komið fram sömu aukaverkanir eins og búast má við af sulfónamíðum, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og hafa náðið eftirlit með þeim með tilliti til viðbragða í húð. Komi fram teikn um alvarlegar aukaverkanir eða ofnæmi á tafarlaust að stöðva notkun SIMBRINZA.

Hjartasjúkdómar

Væg lækkun blóðþrýstings greindist hjá nokkrum sjúklingum eftir gjöf SIMBRINZA. Varúðar skal gætt við samhliða notkun SIMBRINZA og lyfja, svo sem blóðþrýstingslækkandi lyfja og/eða hjartaglykósíða eða hjá sjúklingum með verulegan eða óstöðugan og ómeðhöndlaðan hjartasjúkdóm (sjá kafla 4.5).

Nota á SIMBRINZA með varúð hjá sjúklingum með þunglyndi, skert blóðflæði til heila eða kransæða, æðakrampaheilkenni (Raynauds fyrirbæri), réttstöðublóðþrýstingslækkun eða teppandi segaeðabólgu (thromboangiitis obliterans).

Sýru-basa-truflanir

Tilkynnt hefur verið um sýru-basa-truflanir þegar kolsýruanhýdrasahemlar eru gefnir um munn. SIMBRINZA inniheldur brínzólamíð, sem er kolsýruanhýdrasahemill, og frásogast í blóðrásina þótt notkunin sé staðbundin. Sömu aukaverkanir og tengdar eru kolsýruanhýdrasahemlum til inntöku (þ.e. sýru-basa-truflanir) geta komið fram við staðbundna notkun (sjá kafla 4.5).

Nota skal SIMBRINZA með varúð hjá sjúklingum með áhættuþætti skertrar nýrnabilunar vegna mögulegrar hættu á efnaskiptablóðsýringu. Ekki má nota SIMBRINZA hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

SIMBRINZA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar í meðferð þeirra sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Andleg árvekni

Karbóanhýdrasahemlar til inntöku geta dregið úr hæfni aldraðra sjúklinga til verka sem krefjast árvekni og/eða líkamlegrar samhæfingar. SIMBRINZA frásogast út í blóðið og þess vegna getur þetta gerst við staðbundna notkun þess (sjá kafla 4.7).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun SIMBRINZA hjá börnum og unglíngum á aldrinum 2 til 17 ára. Hjá nýburum og ungbörnum sem fengu brimonidin augndropa sem lyfjameðferð við meðfæddri gláku hefur verið tilkynnt um einkenni ofskömmtunar brimonidins (þ.m.t. meðvitundarleysi, lágur blóðþrýstingur, máttleysi, hægsláttur, lágur líkamshiti, blámi og öndunarstöðvun (apnoea)). Því má ekki nota SIMBRINZA hjá börnum undir 2 ára aldri (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með meðferð barna 2 ára og eldri (einkum þeirra sem eru á bilinu 2-7 ára gömul og/eða eru ≤ 20 kg að þyngd) vegna hugsanlegra aukaverkana á miðtaugakerfi (sjá kafla 4.9).

Bensalkónklóríð

SIMBRINZA inniheldur bensalkónklóríð sem getur valdið augneringu og þekkt er að mislitar mjúkar augnlinsur. Forðist að efnið komist í snertingu við mjúkar augnlinsur. Leiðbeina skal sjúklingum að taka augnlinsur af augum áður en SIMBRINZA er notað og bíða í að minnsta kosti 15 mínútur þar til þær eru settar á augun að nýju.

Greint hefur verið frá því að bensalkónklóríð valdi ertingu í auga, einkennum um augnþurrk og mögulegum áhrifum á tárafilmuna og yfirborð glæru. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með augnþurrk og hjá sjúklingum með viðkvæma glæru. Við langtímanotkun skal fylgjast með sjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum SIMBRINZA.

Sjúklingar sem eru á meðferð með monoaminoxidasa-hemlum (MAO-hemlum) og sjúklingar sem fá þunglyndislyf sem hafa áhrif á boðskipti noradrenalíns (t.d. þríhringlaga þunglyndislyf og míanserín) eiga ekki að nota SIMBRINZA (sjá kafla 4.3). Þríhringlaga þunglyndislyf geta slævt blóðþrýstingslækkandi viðbrögð SIMBRINZA.

Gæta skal varúðar vegna mögulegrar viðbótar- eða aukinna áhrifa efna sem bæla miðtaugakerfið (t.d. áfengi, barbituröt, ópíöt, róandi lyf eða svæfingarlyf).

Ekki eru fyrirliggjandi neinar upplýsingar um þéttni katekólamána í blóðrás eftir notkun SIMBRINZA. Samt sem áður er mælt með því að gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota lyf sem geta haft áhrif á umbrot og upptöku amína í blóðrás (t.d. klórprómazín, metýlfenídat, reserpín, serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla).

Alfa-adrenvirkir örvar (t.d. brimonidintartrat), sem lyfjaflokkur, geta dregið úr hjartsláttartíðni og lækkað blóðþrýsting. Hjá sumum sjúklingum kom fram lítilsháttar lækkun blóðþrýstings eftir gjöf SIMBRINZA. Mælt er með að varúðar sé gætt þegar lyf svo sem blóðþrýstingslækkandi lyf og/eða hjartaglykósíðar eru notuð samtímis SIMBRINZA.

Mælt er með að varúðar sé gætt við upphaf (eða þegar skammti er breytt) altækra samhliða lyfjameðferðar (óháð lyfjaformi), ef lyfin geta milliverkað við eða haft áhrif á virkni alfa-adrenvirkra örva, þ.e. örvar eða blokkar adrenvirka viðtaka (isoprenalin, prazosin).

Brínzólamíð er kolsýruanhýdrasahemill sem frásogast út í blóðrás, þótt notkun sé staðbundin. Skýrt hefur verið frá truflunum á sýru-basa jafnvægi í tengslum við inntöku kolsýruanhýdrasahemla. Hætta á slíkum milliverkunum skal því höfð í huga hjá sjúklingum sem nota SIMBRINZA.

Líkur eru viðbótarverkun við þekktu altæka verkun kolsýruanhýdrasahömlunar hjá þeim sjúklingum sem nota kolsýruanhýdrasahemil til inntöku og brínzólamíð til staðbundinnar notkunar. Samtímis notkun SIMBRINZA og kolsýruanhýdrasahemla til inntöku er ekki ráðlögð.

Umbrot brínzólamíðs verða fyrir tilstilli cýtókróm P-450 ísóensíma, þar með talin eru CYP3A4 (aðallega), CYP2A6, CYP2C8 og CYP2C9. Talið er að CYP3A4 hemlar, til dæmis ketókónazól, ítrakónazól, klótrímazól, rítónavír og tróleandómýsín, hamli umbrotum CYP3A4 á brínzólamíði. Ráðlagt er að gæta varúðar ef CYP3A4 hemlar eru gefnir samtímis. Hins vegar er uppsöfnun brínzólamíðs ólíkleg þar sem nýrnaútskilnaður er aðalbrothvarfsleiðin. Brínzólamíð hamlar ekki cýtókróm P-450 ísóensímum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Það eru engar eða takmarkaðar upplýsingar um notkun SIMBRINZA á meðgöngu. Eftir altæka gjöf (gegnum magaslöngu) olli brínzólamíð ekki fósturskemmdum í rottum og kaninum. Dýratilraunir með brimonidín til inntöku bentu ekki til beinnar skaðlegrar eiturverkunar á æxlun. Í dýratilraunum barst brimonidín í takmörkuðu magni yfir fylgju og í blóðrás fósturs (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með notkun SIMBRINZA á meðgöngu eða hjá konum á barnseignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort SIMBRINZA við staðbundna notkun berst í brjóstamjólk hjá mönnum. Lyfhrifa/eiturefnafræðilegar upplýsingar sem liggja fyrir úr dýratilraunum sýna að brínzólamíð, gefið til inntöku, skilst út í brjóstamjólk í örlitlu magni. Brimonidín sem gefið er til inntöku skilst út í brjóstamjólk. Konur sem eru með barn á brjósti eiga ekki að nota SIMBRINZA.

Frjósemi

Upplýsingar sem ekki eru klínískar sýna engin áhrif brínzólamíðs eða brimonidíns á frjósemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif staðbundinnar notkunar SIMBRINZA á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

SIMBRINZA hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

SIMBRINZA getur valdið sundli, þreytu og/eða syfju, sem getur skert hæfni til aksturs og til notkunar véla.

Tímabundin þokusýn eða aðrar sjóntruflanir geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða til notkunar véla. Ef sjónin verður þokukennd um tíma verður sjúklingurinn að bíða með að aka bifreið og nota vélar þar til sjónin verður aftur skýr.

Kolsýruanhýdrasahemlar til inntöku geta dregið úr hæfni aldraðra sjúklinga til verka sem krefjast árvekni og/eða líkamlegrar samhæfingar (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í klínískum rannsóknum á SIMBRINZA gefið tvisvar sinnum á sólarhring voru algengustu aukaverkanirnar blóðsókni til augna og ofnæmisviðbrögð í augum sem komu fyrir hjá u.þ.b. 6-7% sjúklinga og bragðtruflanir (biturt eða óvenjulegt bragð eftir ísetningu) sem komu fyrir hjá u.þ.b. 3% sjúklinga.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á SIMBRINZA gefið tvisvar sinnum á sólarhring og í klínískum rannsóknum og í eftirfylgni eftir markaðssetningu á hvoru innihaldsefninu fyrir sig, brínzólamíði og brimonidíni. Þær eru flokkaðar á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir alvarleika þeirra, þær alvarlegustu fyrst.

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sjaldgæfar: Nefkoksbólga ² , hálsbólga ² , skútabólga ² Tíðni ekki þekkt: Nefslímubólga ²
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar: Fækkun rauðra blóðkorna ² , aukning klóríðs í blóði ²
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmi ³
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Sinnuleysi ² , þunglyndi ^{2,3} , depurð ² , svefnleysi ¹ , minnkuð kynhvöt ² , martraðir ² , taugaveiklun ²
Taugakerfi	Algengar: Svefnhöfgi ¹ , sundl ³ , bragðskynstruflanir ¹ Sjaldgæfar: Höfuðverkur ¹ , hreyfingartruflanir ² , minnisleysi ² , skert minni ² , náladofi ² Koma örsjaldan fyrir: aðsvif ³ Tíðni ekki þekkt: Skjálfti ² , skert snertiskyn ² , bragðleysi ²
Augu	Algengar: Ofnæmi í augum ¹ , glærubólga ¹ , augnverkur ¹ , augnpirringur ¹ , þokusýn ¹ , óeðlileg sjón ³ , aukin blóðsókn í auga ¹ , tárúhvítnun ³ Sjaldgæfar: Fleiður á glæru ¹ , glærubólga ² , hvarmabólga ¹ , blettir í glæru (keratic precipitates) ¹ , tárúkvilli (papillae) ¹ , ljósfælmi ¹ , blossasýn ² , augnbólga ² , bjúgur í augnloki ¹ , tárubólga ¹ , augnþurrkur ¹ , augnútfærð ¹ , minnkuð sjónskerpa ² , aukin táramyndun ¹ , glæruvængur (pterygium) ² , roði í augnlokum ¹ , trefjakeppskirtlabólga (meibomianitis) ² , tvísýni ² , glampar ² , snertiskynsminnkun í auga ² , litun hvítu ² , blöðrumyndun undir táru ² , óeðlileg tilfinning í auga ¹ , augnþreyta ¹ Koma örsjaldan fyrir: lithimnubólga ³ , ljósopsþrenging ³ Tíðni ekki þekkt: sjóntruflanir ² , augnháramissir ²
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar: svimi ¹ , eyrnasuð ²
Hjarta	Sjaldgæfar: hjarta- og andnauð ² , hjartaöng ² , hjartsláttaróregla ³ , hjartsláttarónot ^{2,3} , óreglulegur taktur hjartsláttar ² , hægur hjartsláttur ^{2,3} , hraðtaktur ³
Æðar	Sjaldgæfar: lágþrýstingur ¹ Koma örsjaldan fyrir: háþrýstingur ³
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar: mæði ² , ofviðbragð í berkjum ² , verkir í koki og barka ² , þurrkur í hálsi ¹ , hósti ² , blóðnasir ² , teppa í efri hluta öndunarvegar ² , nefstífla ¹ , nefrennsli ² , erting í hálsi ² , nefþurrkur ¹ , aukin slímmyndun í aftari hluta nefhols ¹ , hnerri ² Tíðni ekki þekkt: astmi ²
Meltingarfæri	Algengar: munnþurrkur ¹ Sjaldgæfar: meltingartruflanir ¹ , vélindisbólga ² , óþægindi í kviði ¹ , niðurgangur ² , uppköst ² , ógleði ² , tíð hægðalosun ² , vindgangur ² , snertiskynsminnkun í munni ² , náladofi í munni ¹
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt: óeðlileg lifrarpróf ²
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar: snertihúðbólga ¹ , ofsakláði ² , útbrot ² , dröfnuörðuútbrot ² , dreifður kláði ² , hárlos ² , herpingur í húð ² Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni/húðþekjudrepslos (sjá kafla 4.4), bjúgur í andliti ³ , húðbólga ^{2,3} , hörundsroði ^{2,3}
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar: bakverkur ² , vöðvakrampar ² , vöðvaprautir ² Tíðni ekki þekkt: liðverkir ² , verkir í útlimum ²
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar: nýrnavekur ² Tíðni ekki þekkt: tíð þvaglát ²
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar: ristuflanir ²
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar: verkur ² , óþægindi fyrir brjósti ² , óþægileg líðan ² , taugaóstyrkur ² , skapstygð ² , lyfjaleifar ¹ Tíðni ekki þekkt: brjóstverkur ² , útlægur bjúgur ^{2,3}

¹ aukaverkun sem kom fram hjá SIMBRINZA

² aukaverkun til viðbótar sem kom fram við einlyfjameðferð með brínzólamíði

³ aukaverkun til viðbótar sem kom fram við einlyfjameðferð með brimonidini

Lýsing valinna aukaverkana

Truflað bragðskyn var algengasta altæka aukaverkunin sem tengdist notkun SIMBRINZA (3,4%). Að öllum líkindum orsakast það af rennsli augndropanna inn í nefkok í gegnum tárögöngin við nefið og er aðallega vegna innihalds brínzólamiðs í SIMBRINZA. Með því að loka fyrir tárögöng við nef eða loka augunum varlega eftir að lyfinu er dreypt í auga getur verið unnt að draga úr tíðni þessara áhrifa (sjá kafla 4.2).

SIMBRINZA inniheldur brínzólamið, sem er kolsýruanhýdrasahemill af flokki súlfonamíða og frásogast altækt. Áhrif á meltingarfæri, taugakerfi, blóðmynd, nýru og efnaskipti eru oftast tengd notkun kolsýruanhýdrasahemla til inntöku. Við staðbundna notkun geta sömu aukaverkanir komið fram og eftir kolsýruanhýdrasahemla til inntöku.

Aukaverkanir sem vanalega eru tengdar við innihald brimonidins í SIMBRINZA eru m.a. ofnæmistengd viðbrögð í auga, þreyta og/eða svefnhöfgi og munnþurrkur. Notkun brimonidins hefur verið tengd örlítilli lækkun blóðþrýstings. Lækkaður blóðþrýstingur kom fram hjá nokkrum sjúklingum sem fengu skammt af SIMBRINZA var svipaður og kom fram við notkun brimonidins í einlyfjameðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun SIMBRINZA skal veita meðferð í samræmi við einkenni og stuðningsmeðferð. Fylgjast skal með öndunarvegi sjúklings.

Vegna innihalds brínzólamiðs í SIMBRINZA getur komið fram truflun í saltbúskap, blóðsýringarástand og hugsanlega áhrif á taugakerfi. Fylgjast skal með gildum salta í sermi (einkum kalíums) og sýrustigi (pH) blóðs.

Mjög takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi varðandi innihald brimonidins í SIMBRINZA og inntöku í ógáti hjá fullorðnum. Eina aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið um er lágþrýstingur. Greint var frá því að háþrýstingur hafi komið fram í kjölfar lágþrýstingsins.

Greint hefur verið frá einkennum ofskömmunar svo sem lágþrýstingi, þróttleysi, uppköstum, svefnhöfga, slævingu, hægslætti, hjartsláttaróreglu, ljósopsþrengingu, kæfisvefn, máttleysi (hypotonia), lágum líkamshita, öndunarstöðvun og krömpum vegna inntöku annarra alfa-2-örva.

Börn

Alvarlegar aukaverkanir hafa verið tilkynntar vegna innihalds brimonidins eftir að börn höfðu tekið SIMBRINZA inn fyrir slysi. Þau fengu einkenni um bælingu miðtaugakerfis, yfirleitt tímabundið dá eða lágt meðvitundarstig, sinnuleysi, svefnhöfgi, máttleysi, hægslátt, lágan líkamshita, fölva, öndunarbælingu og öndunarstöðvun og þurfti að leggja þau inn á bráðamóttöku og gera barkarþræðingu í sumum tilvikum. Öll börnin náðu sér að fullu, yfirleitt á innan við 6-24 klst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Augnlyf. Glákulyf og ljósopsprengrandi lyf, ATC-flokkur: S01EC54.

Verkunarháttur

SIMBRINZA inniheldur tvö virk efni; brínzólamíð og brimonidintartrat. Þessi tvö innihaldsefni lækka augnþrýsting (IOP) hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku (OAG) augnháþrýsting (OHT) með því að draga úr seytingu augnvökva úr brárhrynum (ciliary process) augans. Þótt bæði brínzólamíð og brimonidin lækki augnþrýsting (IOP) með bælingu á myndun augnvökva er verkunarháttur þeirra ólíkur.

Brínzólamíð verkar með því að hamla kolsýruanhýdrasa (CA-II) í þekjuvef brárhryna augans sem dregur úr myndun tvíkarbónatjóna og þar af leiðandi minnkar flutningur natríum og vökva yfir þekjuvef brárhryna sem veldur minnkaðri myndun augnvökva. Brimonidin, alfa-2 adrenvirkur örvi, hamlar ensíminu adenýlatsýklasa og bælir cAMP-háða myndun augnvökva. Gjöf brimonidins eykur auk þess útflæði æðahjúps hvítu augans.

Lyfhrif

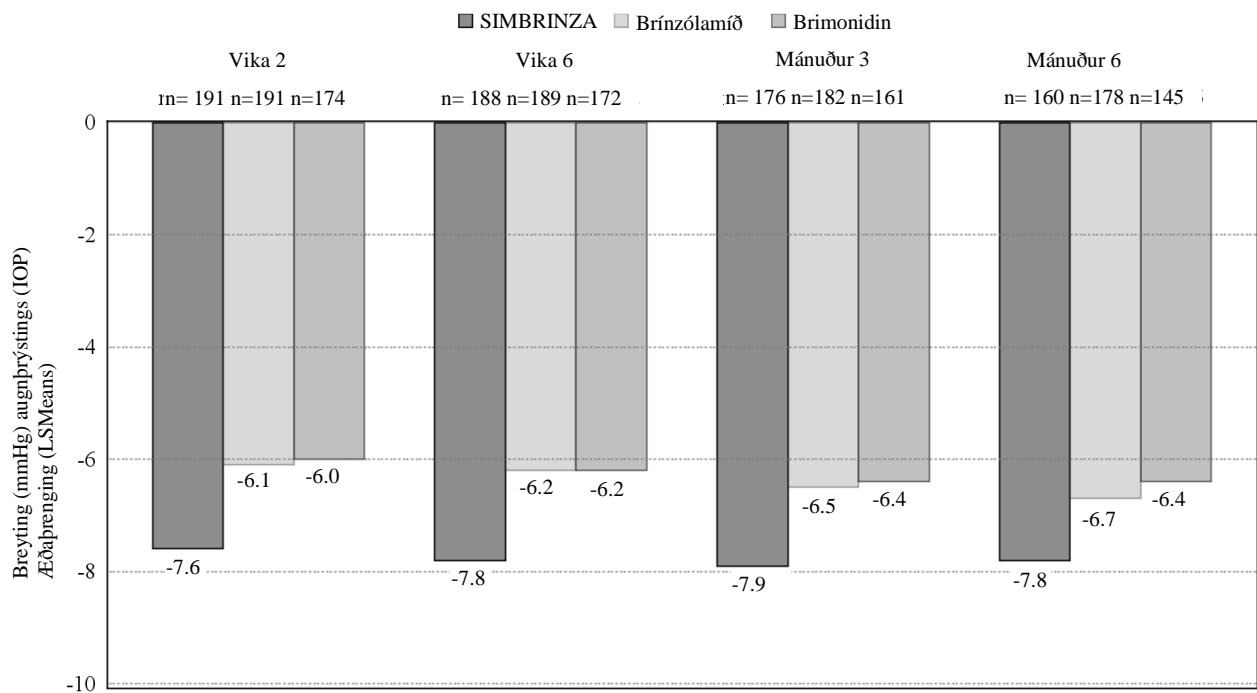
Verkun og öryggi

Einlyfjameðferð

Gerð var 6 mánaða klínísk samanburðarrannsókn á augnþrýstingslækkandi verkun einstakra efnisþátta, með þátttöku 560 sjúklinga, með gleiðhornsgláku (þ.m.t. með sýndarflysjun (pseudoexfoliation) eða litarefnisdreifingu) og/eða augnháþrýstingi, sem að mati rannsakenda voru ekki nægilega meðhöndlaðir á einlyfjameðferð eða þeir voru þegar á samsettri augnþrýstingslækkandi meðferð og höfðu meðalgrunnildi sólarhringsaugnþrýstings (diurnal IOP) 26 mmHg.

Meðalaugnþrýstingslækkandi verkun SIMBRINZA, gefið tvisvar sinnum á sólarhring, var u.þ.b. 8 mmHg á sólarhringsaugnþrýsting (diurnal IOP). Meðalaugnþrýstingur á sólarhring lækkaði meira hjá þeim sem fengu SIMBRINZA en þeim sem fengu brínzólamíð 10 mg/ml eða brimonidin 2 mg/ml, gefið tvisvar sinnum á sólarhring, skv. mælingum í öllum heimsóknum allan rannsóknartímann og var munurinn tölfræðilega marktækur (Mynd 1).

Mynd 1 Meðalbreyting^a í sólarhringsaugnþrýstingi frá grunnildi (mmHg), (mælt kl. 9 f.h., +2 klst, +7 klst.) —Rannsókn á verkun einstakra efnisþátta



^a Aðhvarfsgreining: Meðaltal minnstu fertalna fengið með tölfræðilíkani sem tekur tillit til rannsóknarseturs, grunnildi 9 f.h., IOP undirflokkur og augnþrýstingsmæling leiðrétt innan sjúklings. Allur munur á meðferð (SIMBRINZA samanborið við innihaldsefnið ein sér) var tölfræðilega marktækur, $p=0,0001$ eða minna.

Við öll tímamörk og hverja heimsókn var meðallækkun augnþrýstings (IOP) frá grunnildi meiri fyrir SIMBRINZA (6 til 9 mmHg) en einlyfjameðferð annaðhvort með brinzólamíði (5 til 7 mmHg) eða brimonidíni (4 til 7 mmHg). Meðalhluftfall lækkunar augnþrýstings (IOP) frá grunnildi fyrir SIMBRINZA var frá 23 til 34%. Hlutfall sjúklingsa sem mældist með augnþrýsting minni en 18 mmHg var stærra hjá SIMBRINZA-hópnum en hjá brinzólamíð-hópnum í 11 mælingum af 12 allt til loka sjötta mánaðar og var stærra hjá SIMBRINZA-hópnum en hjá brimonidín-hópnum í öllum 12 mælingum allt til loka sjötta mánaðar. Við tímamörkin +2 klst. (þann tíma sem svarar til hámarksverkur að morgni) við fyrstu heimsókn vegna verkunar í þriðja mánuði var hlutfall sjúklingsa með augnþrýsting (IOP) lægri en 18 mmHg 68,8% hjá SIMBRINZA-hópnum, 42,3% í brinzólamíð-hópnum og 44,0% í brimonidín-hópnum.

Í 6 mánaða klínískri samanburðarrannsókn, til að sýna að verkun SIMBRINZA sé ekki lakari (non-inferiority), með þátttöku 890 sjúklingsa með gleiðhornsgláku (þ.m.t. með sýndarflysjun (pseudoexfoliation) eða litarefnisdreifingu) og/eða augnháprýsting sem, að mati rannsakenda, var ekki nægilega meðhöndlaður á einlyfjameðferð eða sem voru þegar á samsettri augnþrýstingslækkandi meðferð og voru með meðalgrunnildi sólarhringsaugnþrýstings sem nam 26 til 27 mmHg var við allar heimsóknir á rannsóknartímanum sýnt fram á að verkun SIMBRINZA var ekki lakari samanborið við brinzólamíð 10 mg/ml + brimonidín 2 mg/ml gefið samhliða með tilliti til meðallækkunar sólarhringsaugnþrýstings (IOP) frá grunnildi (Tafla 1).

Tafla 1 Samanburður á breytingu meðalagnþrýstings (IOP) (mmHg) frá grunnildi – rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority study)

Heimsókn	SIMBRINZA Meðalgildi ^a	Brínzólamið + Brimonidin Meðalgildi ^a	Mismunur Meðalgildi ^a (95% CI)
Vika 2	-8.4 (n=394)	-8.4 (n=384)	-0.0 (-0.4, 0.3)
Vika 6	-8.5 (n=384)	-8.4 (n=377)	-0.1 (-0.4, 0.2)
Mánuður 3	-8.5 (n=384)	-8.3 (n=373)	-0.1 (-0.5, 0.2)
Mánuður 6	-8.1 (n=346)	-8.2 (n=330)	0.1 (-0.3, 0.4)

^a Aðhvarfsgreining: Meðaltal minnstu fertalna fengið með tölfræðilíkani sem tekur tillit til rannsóknarseturs, grunnildi 9 f.h., IOP undirflokkur og augnþrýstingsmæling leiðrétt innan sjúklings.

Meðallækkun augnþrýstings (IOP) frá grunnildi sem náðist með SIMBRINZA eða hvoru innihaldsefninu fyrir sig, gefið samhliða á hverjum tíma í hverri heimsókn var svipuð (7 til 10 mmHg). Meðalhlotfall augnþrýstingslækkunar (IOP) frá grunnildi með SIMBRINZA var á bilinu 25 til 37%. Hlutfall sjúklunga með augnþrýstingsmælingu lægri en 18 mmHg var svipað í heimsóknum á sömu tímamörkum allt til loka sjötta mánaðar í SIMBRINZA-hópnum og brínzólamið + brimonidin-hópnum. Við tímamörkin +2 klst. (þann tíma sem svarar til hámarksverkunar að morgni) við fyrstu heimsókn vegna verkunar í þriðja mánuði var hlutfall sjúklunga með augnþrýsting (IOP) lægri en 18 mmHg 71,6% hjá báðum rannsóknarhópnum.

Viðbótar meðferð

Klínískar upplýsingar varðandi notkun SIMBRINZA til viðbótar við prostaglandín hliðstæður (PGA) sýndu einnig fram á meiri augnþrýstingslækkandi verkun SIMBRINZA + PGA í samanburði við PGA eitt og sér. Í rannsókn CQVJ499A2401 var sýnt fram á meiri augnþrýstingslækkandi verkun SIMBRINZA + PGA (þ.e. travóprost, latanóprost eða bimatóprost) frá grunnildi samanborið við burðarefni + PGA eftir 6 vikna meðferð, þar sem meðalbreyting sólarhringsaugnþrýstings frá grunnlínu aðlöguð í líkani á mismun á meðferðum var -3,44 mmHg (95% CI, -4,2, -2,7; p-gildi <0,001).

Klínískar upplýsingar varðandi notkun SIMBRINZA til viðbótar við augndropa, lausn með travóprost-tímólólmaleat í föstum skammti sýndu einnig fram á meiri augnþrýstingslækkandi verkun SIMBRINZA + travóprost-tímólólmaleat augndropa samanborið við travóprost-tímólólmaleat eitt og sér. Í rannsókn CQVJ499A2402 var sýnt fram á meiri augnþrýstingslækkandi verkun SIMBRINZA + travóprost-tímólólmaleat augndropa frá grunnildi samanborið við burðarefni + travóprost-tímólólmaleat augndropa eftir 6 vikna meðferð, þar sem meðalbreyting sólarhringsaugnþrýstings frá grunnlínu aðlöguð í líkani á mismun á meðferðum var -2,15 mmHg (95% CI, -2,8, -1,5; p-gildi <0,001).

Öryggi SIMBRINZA í viðbótar meðferð var svipað því sem kom fram við SIMBRINZA einlyfjameðferð.

Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi viðbótar meðferðar í meira en 6 vikur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á SIMBRINZA hjá öllum undirhópum barna við gláku og augnháþrýsting (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að brínzólamiði hefur verið gefið staðbundið í auga frásogast það í blóðrásina um glæru. Efnið frásogast einnig í blóðrásina, þar sem það binst kolsýruanhýdrasa í rauðum blóðkornum. Plasmabéttni er mjög lítil. Helmingunartími brotthvarfs í heilblóði hjá mönnum er lengdur (>100 dagar) vegna kolsýruanhýdrasabindingar við rauð blóðkorn.

Eftir að brimonidin hefur verið gefið staðbundið í auga frásogast það hratt. Hjá kaninum var hámarksbéttni í auga náð á innan við einni klst. í flestum tilfellum. Hámarksbéttni í plasma hjá mönnum er < 1 ng/ml og næst á < 1 klst. Plasmagildi lækka með helmingunartíma sem er u.þ.b. 2-3 klst. Engin uppsöfnun verður við langtímanotkun.

Í klínískri rannsókn á staðbundinni notkun í augu sem bar saman altæk lyfjahvörf SIMBRINZA, gefið tvisvar eða þrisvar sinnum á sólarhring, og brínzólamiðs og brimonidins gefin sitt í hvoru lagi í sömu tveimur skömmtunum voru lyfjahvörf brínzólamiðs og N-desetylbrínzólamið í heilblóði við stöðuga þéttni svipuð hjá samsetta lyfinu og hjá brínzólamiði einu sér. Eins voru lyfjahvörf brimonidins við stöðuga þéttni í plasma hjá samsetningunni svipuð og fram komu hjá brimonidini einu sér. Undantekning var þó hjá SIMBRINZA-hópnum sem fékk skammt tvisvar sinnum á sólarhring, en þar var meðalgildi $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ u.þ.b. 25% lægra en fyrir brimonidin eitt sér, gefið tvisvar sinnum á sólarhring.

Dreifing

Rannsóknir í kaninum sýndu að hámarksbéttni brínzólamiðs í augum eftir staðbundna notkun er í framhólfsvefjum svo sem glæru, tárur, augnvökva og litu brárkleggja (ciliary body). Uppsöfnun í augnvef er lengd vegna bindingar við kolsýruanhýdrasa. Hjá mönnum er brínzólamið í meðallagi bundið plasmapróteinum (u.þ.b. 60%).

Brimonidin hefur sækni í litaða augnvefi, sérstaklega í litu brárkleggja (ciliary body) vegna þekktra eiginleika að bindast malaníni. Öryggisupplýsingar úr klínískum rannsóknum og rannsóknum sem ekki eru klínískar sýna samt sem áður að það þolist vel og er öruggt við langtímanotkun.

Umbrot

Umbrot brínzólamiðs verða fyrir tilstilli cýtókróm P-450 ísóensíma, sérstaklega CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Aðal niðurbrotsefnið er N-desetylbrínzólamið, síðan N-desmetoxyprópýl og O-desmetýl umbrotsefni sem og N-própiónsýru hliðstæða sem myndast við oxun á N-própýl hliðarkeðju O-desmetýlbrínzólamiðs. Brínzólamið og N-desetylbrínzólamið hamlar ekki cýtókróm P450 ísóensíma við þéttni sem er a.m.k. eitt hundrað sinnum yfir hámarks altækum gildum.

Brimonidin umbrotnar verulega fyrir tilstilli lifraráldheyðoxidasar og myndar 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin og 2,3-tvíoxobrimonidin sem aðal umbrotsefnið. Oxunarklofnun ímídazólín-hringsins í 5-bróm-6-guanidinoquinoxalin hefur einnig komið fram.

Brotthvarf

Brotthvarf brínzólamiðs verður aðallega á óbreyttu formi með þvagi. Hjá mönnum er brotthvarf brínzólamiðs með þvagi u.þ.b. 60% af skammtinum og brotthvarf N-desetylbrínzólamiðs 6%. Upplýsingar hjá rottum sýndu útskilnað í galli (u.þ.b. 30%), aðallega sem umbrotsefni.

Brotthvarf brimonidins verður aðallega sem umbrotsefni með þvagi. Hjá rottum og öpum eru umbrotsefni í þvagi 60 til 75% af skammti til inntöku eða í bláæð.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf brínzólamiðs eru í eðli sínu ólínuleg vegna mettanlegrar bindingar við kolsýruanhýdrasa í heilblóði og ýmsum vefjum. Útsetning við stöðuga þéttni vex ekki á skammtaháðan hátt.

Hins vegar hefur brimonidin línuleg lyfjahlvörf á klínísku meðferðarskammtabili.

Tengsl lyfjahlvarfa og lyfhrifa

SIMBRINZA er ætlað til staðbundinnar verkunar í auga. Mat á útsetningu í augum hjá mönnum við virka skammta er ekki gerlegt. Tengsl lyfjahlvarfa og lyfhrifa hjá mönnum til að lækka augnþrýsting hafa ekki verið staðfest.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á SIMBRINZA til að ákvarða verkun vegna aldurs, kynstofns og skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi. Rannsókn á brínzólamiði hjá japönskum þátttakendum og þátttakendum sem voru ekki japanskir sýndu svipuð altæk lyfjahlvörf hjá báðum hópnum. Í rannsókn á brínzólamiði hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi var sýnt fram á 1,6- til 2,8-falda aukningu í altækri útsetningu fyrir brínzólamiði og N-desetylbrínzólamiði á milli sjúklinga með eðlilega og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Þessi aukning rauðra blóðkorna við stöðuga þéttni hvors efnis hamlaði ekki virkni kolsýruanhýdrasa rauðra blóðkorna að því marki sem tengt er við altækar aukaverkanir. Þó er ekki mælt með samsetta lyfinu hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.).

Samanborið við unga fullorðna einstaklinga er C_{max} , AUC og helmingunartími brotthvarfs fyrir brimonidin svipaður og hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára). Áhrif skertrar nýrna- og lifrarstarfsemi á altæk lyfjahlvörf brimonidins hafa ekki verið metin. Vegna lítillar altæktrar útsetningar fyrir brimonidini eftir staðbundna gjöf í auga er ekki búist við því að breytingar í útsetningu í plasma hafi klínísku þýðingu.

Börn

Altæk lyfjahlvörf brínzólamiðs og brimonidins, eitt og sér eða í samsetningu, hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Brínzólamið

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og fósturþroska, sem ekki voru klínískar, sýndu verkun við útsetningu sem talin er nægjanlega umfram útsetningu hjá mönnum til að teljast hafa litla þýðingu fyrir klínísku notkun. Brínzólamið sem gefið var kanínium til inntöku í skammti allt að 6 mg/kg/dag sem gefur eiturverkun fyrir móður (261-faldur ráðlagður klínískur skammtur sem er 23 µg/kg/dag) sýndi engin merki um áhrif á fósturþroska. Í rannsóknum sem gerðar voru á rottum dró nokkuð úr beinmyndun höfuðbeina og bringubeins fósturs þegar móðurinni höfðu verið gefinn 18 mg/kg/dag skammtur af brínzólamiði (783-faldur ráðlagður klínískur skammtur), en þetta kom ekki fram þegar 6 mg/kg/dag skammtar voru gefnir. Þessi áhrif voru tengd efnaskiptablóðsýringu ásamt minnkaðri þyngdaraukningu kvendýranna og minni fósturþyngd. Skammtaháð minnkun á fósturþyngd sást hjá ungum þeirra mæðra sem fengu 2 til 18 mg/kg/dag. Á meðan mjólkurgjöf stóð var stærsti skammtur án skaðlegra áhrifa í afkvæmum 5 mg/kg/dag.

Brimonidin

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Bensalkónklóríð
Própýlenglýkól
Karbómer 974P
Bórsýra
Mannítól
Natríumklóríð
Týloxapól
Saltsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH))
Hreinsað vatn.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

4 vikur eftir að glasið ef opnað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

8 ml kringlótt, ógegnsætt glas úr lágþéttni-pólýetýleni (LDEP) með dropasprota úr LDEP og hvítu skrúfuðu loki úr pólyprópýleni sem inniheldur 5 ml af dreifu.

Askja með 1 eða 3 glösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/933/001-002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. júlí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. febrúar 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 5 ml GLAS

1. HEITI LYFS

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml augndropar, dreifa
brínzólamíð/brimonidintartrat

2. VIRK(T) EFNI

1 ml dreifu inniheldur 10 mg brínzólamíð og 2 mg brimonidintartrat.

3. HJÁLPAEFNI

Bensalkónklóríð, própýlenglýkól, karbómer 974P, bórsýra, mannítól, natríumklóríð, týloxapól, saltsýra og/eða natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)) og hreinsað vatn. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Augndropar, dreifa

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í auga.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fleygið 4 vikum eftir að glasið er fyrst opnað.

Opnað:

Opnað (1):

Opnað (2):

Opnað (3):

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

simbrinza

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

GLAS MERKIMÍÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml augndropar, dreifa
brínsólamið/brimonidintartrat

Til notkunar í augu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml augndropar, dreifa brínzólamíð/brimonidintartrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, sjónglerjafræðings (sjóntækjafræðings) eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, sjónglerjafræðing (sjóntækjafræðing) eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um SIMBRINZA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota SIMBRINZA
3. Hvernig nota á SIMBRINZA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SIMBRINZA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um SIMBRINZA og við hverju það er notað

SIMBRINZA inniheldur tvö virk efni, brínzólamíð og brimonidintartrat. Brínzólamíð tilheyrir flokki lyfja sem kallast kolsýruanhýdrasahemlar og brimonidintartrat tilheyrir flokki lyfja sem kallast alfa-2 adrenvirkir viðtakaörvar. Bæði lyfin verka saman við lækun augnþrýstings.

SIMBRINZA er notað til að lækka augnþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með gláku eða augnháþrýsting og þegar meðferð með einu lyfi er ekki fullnægjandi til að lækka háan augnþrýsting.

2. Áður en byrjað er að nota SIMBRINZA

Ekki má nota SIMBRINZA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir brínzólamíði eða brimonidintartrati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir súlfónamíðum (sem t.d. eru lyf notuð við meðferð sykursýki og við sýkingum og einnig sem þvagræsilyf (bjúgtöflur))
- ef um er að ræða notkun MAO-hemla (monoamine oxidase inhibitor) (sem t.d. eru lyf notuð við meðferð þunglyndis eða Parkinson-sjúkdóms) eða tiltekinna þunglyndislyfja. Láttu lækninn vita ef þú notar einhver þunglyndislyf
- ef um er að ræða verulegan nýrnasjúkdóm
- ef sýrustig blóðsins er of hátt (ástand sem kallað er klóríðblóðsýring)
- handa nýburum og ungbörnum yngri en 2 ára.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, sjónglerjafræðingi (sjóntækjafræðingi) eða lyfjafræðingi áður en SIMBRINZA er notað ef þú ert með eða hefur áður verið með:

- lifrarsjúkdóma
- háan augnþrýsting af gerð sem kallast þrönghornsgláka
- augnþurrk eða sjúkdóma í hornhimnu
- kransæðasjúkdóm (einkenni geta m.a. verið brjóstverkur eða þyngsli, andnaud eða köfnunartilfinning), hjartabilun, háan eða lágan blóðþrýsting
- þunglyndi
- skert eða lélegt blóðflæði (svo sem Raynauds sjúkdóm, æðakrampaheilkenni (Raynaud's syndrome) eða skert blóðflæði til heila)
- ef þú hefur einhvern tímann fengið alvarleg húðútbrot eða húðflögnun, blöðrumyndun og/eða sár í munni eftir að hafa notað SIMBRINZA eða önnur skyld lyf.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun SIMBRINZA:

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum, þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslosi, í tengslum við meðferð með brínzólamíði. Hættu að nota SIMBRINZA og leitaðu lækniástoðar tafarlaust ef þú tekur eftir einhverju af einkennunum sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum og lýst er í kafla 4.

Ef þú notar mjúkar augnlinsur. Ekki nota augndropana með augnlinsur á augnum. (Sjá kaflann „Notkun augnlinsa – SIMBRINZA inniheldur bensalkónklóríð“ hér fyrir neðan)

Börn og unglingar

SIMBRINZA er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglimum yngri en 18 ára því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi. Sérstaklega mikilvægt er að lyfið sé ekki notað hjá börnum yngri en 2 ára (sjá kaflann „Ekki má nota SIMBRINZA“ að ofan) vegna þess að ólíklegt er að það sé öruggt.

Notkun annarra lyfja samhliða SIMBRINZA

Látið lækinn, sjónglerjafræðing (sjóntækjafræðing) eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

SIMBRINZA getur haft áhrif á og orðið fyrir áhrifum annarra lyfja sem notuð eru, þ.m.t. annarra augndropa vegna meðferðar gláku.

Láttu lækinn vita ef þú notar eða kynnir að nota einhver eftirtalinna lyfja:

- lyf sem lækka blóðþrýsting
- hjartalýf, þ.m.t. dígoxín (notað við hjartasjúkdómum)
- önnur glákulyf sem einnig eru notuð við hæðarveiki kölluð acetazólamíð, methazólamíð og dorzólamíð
- lyf sem hafa áhrif á efnaskipti svo sem klórprómazín, metýlfenídat og reserpín
- veirulyf, retróveirulyf (notuð til að meðhöndla alnæmisveiru í mönnum (HIV)) eða sýklalyf
- gersveppa- eða sveppalyf
- MAO-hemla eða þunglyndislyf, þ.m.t. amitriptylín og nortriptylín, klomipramín, míanserín, venlafaxín og duloxetín
- svæfingalyf
- róandi lyf, ópíöt eða barbitúröt

Þú skalt einnig segja læknum frá því ef skammti einhvers lyfs sem þú notar hefur verið breytt.

Notkun SIMBRINZA með áfengi

Leitið ráða hjá læknum, sjónglerjafræðingi (sjóntækjafræðingi) eða lyfjafræðingi áður en þú notar lyfið ef þú neytir áfengis reglulega. Áfengi getur haft áhrif á SIMBRINZA.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, sjóntækjafræðingi (sjónglerjafræðingi) eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Konum á barneignaraldri er ráðlagt að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð með SIMBRINZA stendur. Ekki er mælt með notkun SIMBRINZA á meðgöngu. Ekki nota SIMBRINZA nema eftir skýrum fyrirmælum læknis.

SIMBRINZA getur borist í brjóstamjólk ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er mælt með notkun SIMBRINZA við brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Sjón getur orðið óskýr eða óeðlileg um stund strax eftir notkun SIMBRINZA. Hjá sumum sjúklingum getur SIMBRINZA einnig valdið sundli, sljóleika eða þreytu.

Ekki aka eða nota vélar fyrr en einkennin eru liðin hjá.

Notkun augnlinsa – SIMBRINZA inniheldur bensalkónklóríð

Lyfið inniheldur 0,15 mg af bensalkónklóríði í hverjum 5 ml, sem jafngildir 0,03 mg/ml.

Bensalkónklóríð getur sogast inn í mjúkar augnlinsur og breytt lit þeirra. Fjarlægja skal augnlinsurnar fyrir notkun lyfsins og setja þær aftur í 15 mínútum eftir lyfjagjöf. Bensalkónklóríð getur einnig valdið ertingu í auga, sérstaklega hjá þeim sem eru með augnþurrk eða sjúkdóm í hornhimnunni (í glæra laginu yst á auganu). Þeir sem finna fyrir óeðlilegri tilfinningu í auga, stingjum eða verk í auga eftir notkun lyfsins skulu ræða við lækinn.

3. Hvernig nota á SIMBRINZA

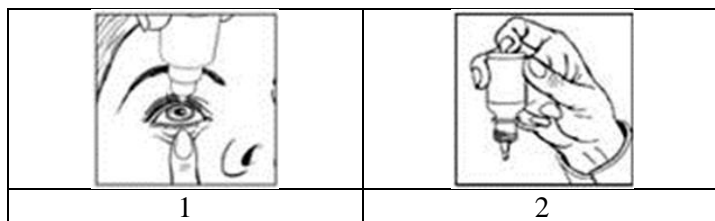
Notið lyfið alltaf eins og lækinn, sjónglerjafræðingur (sjóntækjafræðingur) eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, sjónglerjafræðingi (sjóntækjafræðingi) eða lyfjafræðingi.

Notið SIMBRINZA aðeins í augu. Ekki gleypa eða sprauta.

Ráðlagður skammtur er einn dropi í sýkt auga/augu tvisvar sinnum á sólarhring. Notist hvern dag á sama tíma.

Notkun

Þvoið hendur fyrir notkun.



Hristið vel fyrir notkun.

Snúið lokinu af glasinu. Ef kraginn með innsigliinu er laus eftir að lokið hefur verið tekið af, skal fjarlægja hann fyrir notkun lyfsins.

Ekki snerta dropasprotann með fingrum þegar glasið er opnað eða lokað. Það gæti mengað dropana. Haldið glasinu á hvolfi á milli þumalfingurs og fingra.

Hallið höfðinu aftur.

Dragið neðra augnlok niður með hreinum fingri, þar til tárasekkurinn á milli augnloksins og augans opnast. Þangað á dropinn að fara (sjá mynd 1).

Færið dropasprotann nálægt auganu. Gerið þetta fyrir framan spegil ef það er betra. Ekki láta dropasprotann snerta augað eða augnlokið, augnumgjörðina eða aðra fleti. Það gæti mengað dropana. Þrýstið lauslega á botn glassins til að gefa einn dropa af SIMBRINZA. Ekki kreista glasið. Það er hannað þannig að lauslegur þrýstingur á botninn er allt sem þarf (sjá mynd 2).

Til að draga úr magni lyfsins sem gæti borist til annarra hluta líkamans eftir notkun augndropanna, skal loka auganu og þrýsta varlega með fingri á augnkrókinn næst nefinu í a.m.k. 2 mínútur.

Ef dropar eru notaðir í bæði augu skal endurtaka fyrir hitt augað. Ekki er nauðsynlegt að loka glasinu og hrista áður en droparnir eru notaðir í hitt augað. Lokið glasinu vel strax eftir notkun.

Ef aðrir augndropar eru notaðir ásamt SIMBRINZA skulu líða a.m.k. fimm mínútur á milli notkunar SIMBRINZA og annarra dropa.

Ef dropi ratar ekki í augað skal reyna aftur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Skolaðu augað með volgu vatni. Ekki nota fleiri dropa þar til tími er kominn fyrir næsta reglulega skammt.

Fullorðnir sem í ógáti gleypu lyf sem innihéldu brimonidin fundu fyrir hægari hjartslætti, lækkuðum blóðþrýstingi þar sem hækkaður blóðþrýstingur getur komið í kjölfarið, hjartabilun, öndunarerfiðleikum og áhrifum á taugakerfi. Hafðu tafarlaust sambandi við lækinn ef þetta gerist.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir hjá börnum sem í ógáti gleypu lyf sem innihélt brimonidin. Einkenni voru m.a. syfja, slappleiki, lágur líkamshiti, fölvi og öndunarerfiðleikar. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þetta gerist.

Ef SIMBRINZA er í ógáti tekið inn ætti tafarlaust að hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að nota SIMBRINZA

Haldið áfram með næsta skammt eftir áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Notið ekki meira en einn dropa í sjúkt auga/augu tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef hætt er að nota SIMBRINZA

Ekki hætta að nota SIMBRINZA nema að tala fyrst við lækinn. Ef hætt er að nota SIMBRINZA mun augnþrýstingi ekki vera stjórnað, sem gæti leitt til blindu.

Leitið til læknisins, sjónglerjafræðings (sjóntækjafræðings) eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota lyfið og leitaðu tafarlaust til læknis ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum því þær geta verið til merkis um viðbrögð við þessu lyfi. Tíðni ofnæmisviðbragða við þessu lyfi er óþekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

- Svæsin viðbrögð í húð, þ.m.t. útbrot eða roði eða kláði á líkamanum eða í augum
- Öndunarerfiðleikar
- Brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú verður mjög þreyttur eða sundlar.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram með SIMBRINZA eða öðrum lyfjum sem innihalda brínzólamíð eða brimonidin eitt og sér.

Hættu að nota SIMBRINZA og leitaðu lækniástoðar tafarlaust ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldum einkennum:

- rauðleitir ekki upphleyptir flekkir á bóknum sem líkjast skotskífu eða eru hringlaga oft með blöðru í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum. Þessi alvarlegu útbrot geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Áhrif á augu: ofnæmistárubólga (augnofnæmi), bólga í yfirborði augans, augnverkur, óþægindi í auga, þokusýn eða óeðlileg sýn, roði í auga
- Almennar aukaverkanir: syfja, sundl, vont bragð í munni, munnþurrkur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Áhrif á augu: fleiður á glæru, bjúgur í augnloki, blettir á yfirborði auga, ljósfælni, bólga í auga (áhrif á glæru eða augnlok), augnþurrkur, augnútfærd, táramyndun, roði í augnloki, óeðlileg eða minnkuð tilfinning í auga, augnþreyta, minnkuð sjónskerpa, tvísýni, efnisagnir í auga
- Almennar aukaverkanir: lækkaður blóðþrýstingur, brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur, hægur eða hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot, svefnvandamál (svefnleysi) martraðir, þunglyndi, almennt máttleysi, höfuðverkur, sundl, taugaóstyrkur, skapstyggð, almenn vanlíðun, minnistap, andnaud, astmi, blóðnasir, kvefeinkenni, þurrkur í nefi og koki, erting í koki, hósti, nefrennsli, stíflað nef, hnerri, sýking í kinnholum, þyngsli fyrir brjósti, eyrnasuð, meltingartruflanir, vindgangur eða magaverkur, flökurleiki, niðurgangur, uppköst, óeðlileg tilfinning í munni, aukin ofnæmisviðbrögð í húð, útbrot, óeðlileg viðbrögð í húð, hárlós, útbreiddur kláði, aukning klóríðs í blóði eða fækkun rauðra blóðkorna í blóðprófum, verkur, bakverkur, vöðvaverkur eða krampar, nýrnaverkur svo sem verkur í mjóhrygg, minnkuð kynhvöt, kynlífserfiðleikar hjá körlum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Áhrif á augu: ljósopsþrenging
- Almennar aukaverkanir: yfirið, hækkaður blóðþrýstingur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Áhrif á augu: minni vöxtur augnhára
- Almennar aukaverkanir: skjálfti, minnkuð tilfinning, bragðleysi, óeðlilegar niðurstöður um starfsemi lifrar í blóðprófum, þroti í andliti, liðverkir, tíð þvaglát, brjóstverkur, þroti í útlimum, rauðleitir ekki upphleyptir flekkir á bóknum sem líkjast skotskífu eða eru hringlaga oft með blöðru í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum sem geta komið í kjölfar hita og flensulíkra einkenna. Þessi alvarlegu útbrot geta hugsanlega verið lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, sjónglerjafraeðing (sjóntækjafraeðing) eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á SIMBRINZA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Lyfið krefst ekki sérstakra geymsluskilyrða.

Til að forðast sýkingar skal farga glasinu 4 vikum eftir að það var opnað og nota nýtt glas. Skrifðu dagsetningu opnunar á þar til gert svæði á öskjunni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá sjóngerjafraeðingi (sjóntækjafraeðingi) eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

SIMBRINZA inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru brínzólamið og brimonidintartrat. Einn ml dreifu inniheldur 10 mg af brínzólamiði og 2 mg af brimonidintartrati sem er jafngilt 1,3 mg af brimonidini.
- Önnur innihaldsefni eru bensalkónklóríð (sjá kafla 2 „Notkun augnlinsa – SIMBRINZA inniheldur bensalkónklóríð“), própýlenglýkól, karbómer 974P, bórsýra, mannítól, natríumklóríð, týloxapól, saltsýra og/eða natríumhýdroxíð og hreinsað vatn.

Örlitlu magni af saltsýru og/eða natríumhýdroxíði er bætt í til að halda sýrustigi (pH-gildi) eðlilegu.

Lýsing á útliti SIMBRINZA og pakkningastærðir

SIMBRINZA augndropar, dreifa, er vökvi (hvít til beinhvít dreifa) framleidd í pakkningu sem inniheldur eitt eða þrjú 5 ml glös með skrúfuðu loki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.