

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml krople do oczu, zawiesina

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 2 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy 1 ml zawiesiny zawiera 0,03 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, zawiesina (krople do oczu).

Biała lub prawie biała jednorodna zawiesina; pH 6,5 (w przybliżeniu).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang.: *intraocular pressure*.) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Stosowanie u dorosłych, w tym u osób w podeszłym wieku

Zalecana dawka to jedna kropla produktu SIMBRINZA do chorego(ych) oka (oczu) dwa razy na dobę.

#### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając kolejną dawkę zgodnie z planem.

#### Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) ani u pacjentów z kwasicy hiperchloremiczną. Ponieważ jedna z substancji czynnych produktu SIMBRINZA, brynzolamid oraz jego metabolit wydalone są głównie przez nerki, produkt leczniczy SIMBRINZA jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu SIMBRINZA u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Produkt SIMBRINZA jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt poniżej 2 lat w obniżaniu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których monoterapia zapewnia niewystarczającą redukcję (IOP), ze względów bezpieczeństwa (patrz punkt 4.3).

### Sposób podawania

Podanie do oka.

Należy pouczyć pacjentów, aby mocno wstrząsnęli butelkę przed użyciem.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego oraz zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejsza wchłanianie do krwioobiegu. Dzięki temu można ograniczyć ogólnoustrojowe działania niepożądane oraz nasilić miejscowe działanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu, należy zachować ostrożność i nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni. Pacjenta należy pouczyć, aby przechowywał butelkę dokładnie zamkniętą, jeśli nie jest używana.

Produkt SIMBRINZA można stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi podawanymi miejscowo do oczu w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Jeśli pacjent stosuje więcej niż jeden produkt leczniczy podawany miejscowo do oczu, każdy z produktów leczniczych należy podawać oddzielnie, z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na sulfonamidy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przyjmujący inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci stosujący leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne lub mianseryna) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z kwasicą hiperchloremiczną.

Noworodki i niemowlęta poniżej 2 lat (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać. Pacjentów należy pouczyć, aby nie połykali produktu leczniczego SIMBRINZA.

### Działania na narząd wzroku

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania i nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Nie przeprowadzono badań możliwego wpływu brynzolamidu na czynność śródbłonna rogówki u pacjentów z uszkodzoną rogówką (szczególnie u pacjentów z małą liczbą komórek śródbłonna). Dotyczy to szczególnie pacjentów noszących soczewki kontaktowe, których należy starannie monitorować podczas stosowania brynzolamidu, ponieważ inhibitory anhidrazy węglanowej mogą wpływać na stopień uwodnienia rogówki i stosowanie soczewek kontaktowych może zwiększać ryzyko dla rogówki (dalsze instrukcje dotyczące noszenia soczewek kontaktowych, patrz poniżej w punkcie „Chlorek benzalkoniowy”). Zaleca się staranne kontrolowanie pacjentów z pogorszonym stanem rogówki, takich jak pacjenci chorzy na cukrzycę lub z dystrofią rogówki.

Brymonidyny winian może powodować reakcje alergiczne oczu. W przypadku stwierdzenia reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie leku. W trakcie stosowania brymonidyny winianu zgłaszano reakcje nadwrażliwości opóźnionej, z których niektóre wiązały się ze wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnych skutków przerwania stosowania produktu SIMBRINZA. Mimo, że nie przebadano jak długo utrzymuje się efekt działania produktu SIMBRINZA obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe, zakłada się, że trwa on od 5 do 7 dni. Efekt zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego przez brymonidynę może utrzymywać się dłużej.

### Działania ogólnoustrojowe

Produkt SIMBRINZA zawiera brynzolamid, sulfonamidowy inhibitor anhidrazy węglanowej i mimo, że jest on podawany miejscowo, jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane jak po zastosowaniu sulfonamidów w tym zespół Stevensa-Johnsona (*ang. Stevens-Johnson syndrome SJS*) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (*ang. toxic epidermal necrolysis, TEN*). Przepisując produkt leczniczy pacjentom należy poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować pacjentów po kątem reakcji skórnych. Jeżeli wystąpią oznaki ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy natychmiast zakończyć stosowanie produktu leczniczego SIMBRINZA.

### Zaburzenia serca

Po podaniu produktu leczniczego SIMBRINZA u niektórych pacjentów obserwowano nieznaczny spadek ciśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze takie jak leki przeciwnadciśnieniowe i (lub) glikozydy nasercowe jednocześnie z produktem SIMBRINZA lub u pacjentów z ciężką, niestabilną i niekontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując produkt SIMBRINZA u pacjentów z depresją, niewydolnością krążenia mózgowego lub wieńcowego, objawem Reynauda, niedociśnieniem ortostatycznym lub zakrzepowo-zarostowym zapaleniem żył.

### Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej

W trakcie stosowania doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej zgłaszano występowanie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Produkt SIMBRINZA zawiera brynzolamid, inhibitor anhidrazy węglanowej i mimo, że jest on podawany miejscowo, jest wchłaniany do krążenia ogólnego. Po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane jak po doustnym stosowaniu inhibitorów anhidrazy węglanowej (tj. zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej) (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu SIMBRINZA u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek, ze względu na możliwe ryzyko kwasicy metabolicznej. Produkt SIMBRINZA jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, z tego względu należy zachować ostrożność stosując lek u tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

### Wpływ na przytomność umysłu

U pacjentów w podeszłym wieku podawane doustnie inhibitory anhidrazy węglanowej mogą zaburzać zdolność wykonywania zadań wymagających koncentracji i (lub) koordynacji ruchowej. Produkt SIMBRINZA wchłaniany jest do krążenia ogólnego i dlatego działanie takie może wystąpić również po podaniu miejscowym (patrz punkt 4.7).

## Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu SIMBRINZA u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat. U noworodków i niemowląt otrzymujących brymonidynę w postaci kropli do oczu, jako jeden z elementów leczenia jaskry wrodzonej, zgłaszano występowanie objawów przedawkowania brymonidyny (w tym utrata przytomności, niedociśnienie, hipotonia, rzadkoskurcz, hipotermia, sinica i bezdech). W związku z tym produkt SIMBRINZA jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3).

Ze względu na możliwe działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nie zaleca się stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych (a szczególnie w przedziale wiekowym od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała <20 kg) (patrz punkt 4.9).

## Benzalkoniowy chlorek

Produkt SIMBRINZA zawiera benzalkoniowy chlorek, który może powodować podrażnienie oka i o którym wiadomo, że może zmieniać zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu tego produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Pacjentów należy poinformować, że powinni usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu SIMBRINZA i odczekać 15 minut przed ich ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek powoduje podrażnienie oczu i objawy zespołu suchego oka, może mieć wpływ na film łzowy i powierzchnię rogówki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zespołem suchego oka oraz u pacjentów z zaburzeniami rogówki. W przypadku długotrwałego stosowania produktu pacjenci powinni być pod kontrolą.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji produktu SIMBRINZA.

Produkt SIMBRINZA przeciwwskazany jest u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminoooksydazy oraz u pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą osłabiać działanie produktu SIMBRINZA redukując ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Należy zachować ostrożność ze względu na możliwe addytywne lub potęgujące działanie leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (alkohol, barbiturany, opioidy, leki uspokajające lub znieczulające).

Nie ma dostępnych danych dotyczących stężenia katecholamin w krwiobiegu po zastosowaniu produktu SIMBRINZA. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyty amin z krwiobiegu (np. chlorpromazyny, metylofenidatu, rezerpiny, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny).

Cała grupa agonistów receptorów alfa-adrenergicznych (np. brymonidyny winian), może obniżać tętno oraz ciśnienie tętnicze krwi. Po podaniu produktu SIMBRINZA u niektórych pacjentów obserwowano nieznaczny spadek ciśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze takie jak leki przeciwnadciśnieniowe i (lub) glikozydy nasercowe jednocześnie z produktem SIMBRINZA.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania (lub zmiany dawkowania) jednocześnie podawanego produktu leczniczego o działaniu ogólnoustrojowym (niezależnie od jego postaci farmaceutycznej), jeśli może on wchodzić w interakcje z agonistami receptorów alfa-adrenergicznych lub zakłócać ich działanie (agonista lub antagonistę receptorów adrenergicznych, np. izoprenalina, prazosyna).

Brynzolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i, mimo, że jest on podawany miejscowo, ulega wchłanianiu do krążenia ogólnego. W trakcie doustnego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej zgłaszano występowanie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji u pacjentów otrzymujących produkt SIMBRINZA.

Istnieje możliwość działania addycyjnego w stosunku do znanego, ogólnoustrojowego działania hamującego anhidrazę węglanową u pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhidrazy węglanowej i brynzolamid podawany miejscowo. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu SIMBRINZA i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Do izoenzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za metabolizm brynzolamidu należą: CYP3A4 (główny), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Należy spodziewać się, że inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol, itraconazol, klotrymazol, rytonawir i troleandomycyna będą hamować metabolizm brynzolamidu przebiegający za pośrednictwem CYP3A4. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4. Kumulacja brynzolamidu nie jest jednak prawdopodobna, ponieważ główną drogą eliminacji jest wydalanie nerkowe. Brynzolamid nie jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu SIMBRINZA u kobiet w okresie ciąży. Brynzolamid, po podaniu ogólnoustrojowym (podanie doustne) nie wykazywał toksycznego działania na płód u szczurów i u królików. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu podawanej doustnie brymonidyny na reprodukcję. W badaniach na zwierzętach brymonidyna w ograniczonym zakresie przenikała przez łożysko i przedostawała się do krążenia płodu (patrz punkt 5.3). Produkt SIMBRINZA nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt SIMBRINZA po podaniu miejscowym przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono, że po podaniu doustnym brynzolamid przenika do mleka ludzkiego w minimalnych ilościach. Brymonidyna podana doustnie przenika do mleka ludzkiego. Produktu SIMBRINZA nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

##### Płodność

Dane niekliniczne nie wskazują, aby brynzolamid lub brymonidyna wpływały na płodność. Brak danych dotyczących wpływu miejscowego podania do oka produktu SIMBRINZA na płodność u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt SIMBRINZA wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt SIMBRINZA może powodować zawroty głowy, zmęczenie i (lub) senność, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po zakropieniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn musi odczekać, aż powróci ostrość widzenia.

U pacjentów w podeszłym wieku podawane doustnie inhibitory anhidrazy węglanowej mogą upośledzać zdolność wykonywania zadań wymagających koncentracji i (lub) koordynacji ruchowej (patrz punkt 4.4).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych produktu SIMBRINZA podawanego dwa razy na dobę najczęściej zgłaszane działania niepożądane to przekrwienie oczu i reakcje alergiczne oka występujące u około 6-7 % pacjentów, oraz zaburzenia smaku (gorzki lub inny nietypowy smak w ustach po zakropieniu), występujące u około 3 % pacjentów.

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane obserwowano w trakcie badań klinicznych produktu SIMBRINZA podawanego dwa razy na dobę oraz w trakcie badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu poszczególnych składników produktu SIMBRINZA: brynzolamidu i brymonidyny. Zaklasyfikowano je według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy określającej częstość występowania, działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła <sup>2</sup> , zapalenie gardła <sup>2</sup> , zapalenie zatok przynosowych <sup>2</sup> Częstość nieznana: zapalenie błony śluzowej nosa <sup>2</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: zmniejszenie liczby czerwonych krwinek <sup>2</sup> , zwiększenie stężenia chlorków we krwi <sup>2</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: nadwrażliwość <sup>3</sup>
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: apatia <sup>2</sup> , depresja <sup>2,3</sup> , nastrój depresyjny <sup>2</sup> , bezsenność <sup>1</sup> , osłabienie libido <sup>2</sup> , koszmary senne <sup>2</sup> , nerwowość <sup>2</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Często: senność <sup>1</sup> , zawroty głowy <sup>3</sup> , zaburzenia smaku <sup>1</sup> Niezbyt często: ból głowy <sup>1</sup> , zaburzenia ruchowe <sup>2</sup> , zanik pamięci <sup>2</sup> , zaburzenia pamięci <sup>2</sup> , parestezje <sup>2</sup> Bardzo rzadko: omdlenie <sup>3</sup> Częstość nieznana: drżenie <sup>2</sup> , upośledzenie czucia <sup>2</sup> , brak smaku <sup>2</sup>
Zaburzenia oka	Często: reakcje alergiczne oczu <sup>1</sup> , zapalenie rogówki <sup>1</sup> , ból oczu <sup>1</sup> , uczucie dyskomfortu w oku <sup>1</sup> , niewyraźne widzenie <sup>1</sup> , nietypowe widzenie <sup>3</sup> , przekrwienie oczu <sup>1</sup> , przekrwienie spojówek <sup>3</sup> Niezbyt często: nadżerki rogówki <sup>1</sup> , obrzęk rogówki <sup>2</sup> , zapalenie powiek <sup>1</sup> , złogi rogówki <sup>1</sup> , zaburzenia spojówek (brodawki) <sup>1</sup> , światłowstręt <sup>1</sup> , fotopsja <sup>2</sup> , obrzęk oka <sup>2</sup> , obrzęk powiek <sup>1</sup> , obrzęk spojówek <sup>1</sup> , suchość oka <sup>1</sup> , wydzielina z oka <sup>1</sup> , zmniejszona ostrość widzenia <sup>2</sup> , nasilone łzawienie <sup>1</sup> , skrzydlik <sup>2</sup> , rumień na powiekach <sup>1</sup> , zapalenie gruczołów tarczowych, podwójne widzenie <sup>2</sup> , oślepienie <sup>2</sup> , zmniejszenie czucia w oku <sup>2</sup> , zabarwienie twardówki <sup>2</sup> , torbiel podspojówkowa <sup>2</sup> , nieprawidłowe czucie w oku <sup>1</sup> , astenopia <sup>1</sup> Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej <sup>3</sup> , mioza <sup>3</sup> Częstość nieznana: zaburzenia widzenia <sup>2</sup> , utrata rzęs <sup>2</sup>

Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: zawroty głowy <sup>1</sup> , szумы uszne <sup>2</sup>
Zaburzenia serca	Niezbyt często: zapaść sercowo oddechowa <sup>2</sup> , dusznica bolesna <sup>2</sup> , arytmia <sup>3</sup> , kołatanie serca <sup>2,3</sup> , nieregularne bicie serca <sup>2</sup> , rzadkoskurcz <sup>2,3</sup> , częstoskurcz <sup>3</sup>
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze <sup>1</sup> Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze <sup>3</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: duszność <sup>2</sup> , nadreaktywność oskrzeli <sup>2</sup> , ból krtani i gardła <sup>2</sup> , suchość w gardle <sup>1</sup> , kaszel <sup>2</sup> , krwawienie z nosa <sup>2</sup> , zastoiny w górnych drogach oddechowych <sup>2</sup> , przekrwienie błony śluzowej nosa <sup>1</sup> , wyciek z nosa <sup>2</sup> , podrażnienie gardła <sup>2</sup> , suchość błony śluzowej nosa <sup>1</sup> , wydzielina z nosa <sup>1</sup> , kichanie <sup>2</sup> Częstość nieznana: astma <sup>2</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej <sup>1</sup> Niezbyt często: niestrawność <sup>1</sup> , zapalenie przełyku <sup>2</sup> , uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu <sup>1</sup> , biegunka <sup>2</sup> , wymioty <sup>2</sup> , nudności <sup>2</sup> , częste ruchy jelita grubego <sup>2</sup> , wzdęcia <sup>2</sup> , upośledzenie czucia w jamie ustnej <sup>2</sup> , parestezje jamy ustnej <sup>1</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby <sup>2</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: kontaktowe zapalenie skóry <sup>1</sup> , pokrzywka <sup>2</sup> , wysypka <sup>2</sup> , wysypka plamkowo-grudkowa <sup>2</sup> , uogólniony świąd <sup>2</sup> , łysienie <sup>2</sup> , uczucie napięcia skóry <sup>2</sup> Częstość nieznana: zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/ toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4), obrzęk twarzy <sup>3</sup> , zapalenie skóry <sup>2,3</sup> , rumień <sup>2,3</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często: ból pleców <sup>2</sup> , skurcz mięśni <sup>2</sup> , ból mięśni <sup>2</sup> Częstość nieznana: ból stawów <sup>2</sup> , ból kończyn <sup>2</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: ból nerek <sup>2</sup> Częstość nieznana: częstomocz <sup>2</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: zaburzenia erekcji <sup>2</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: ból <sup>2</sup> , uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej <sup>2</sup> , nietypowe odczucia <sup>2</sup> , uczucie roztrzęsienia <sup>2</sup> , drażliwość <sup>2</sup> , pozostawianie resztek produktu na powierzchni skóry powiek <sup>1</sup> Częstość nieznana: ból w klatce piersiowej <sup>2</sup> , obrzęki obwodowe <sup>2,3</sup>
<sup>1</sup>	działanie niepożądane obserwowane w trakcie stosowania produktu SIMBRINZA
<sup>2</sup>	dotkliwe działanie niepożądane obserwowane w trakcie stosowania brynzolamidu w monoterapii
<sup>3</sup>	dotkliwe działanie niepożądane obserwowane w trakcie stosowania brymonidyny w monoterapii

### Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku były najczęściej opisywanymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu SIMBRINZA (3,4 %). Działania te prawdopodobnie spowodowane są przenikaniem kropli do oczu do nosogardzieli przez kanał nosowo-łzowy i przypisuje się je głównie działaniu brynzolamidu, który jest jednym ze składników produktu SIMBRINZA. Zatkanie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powieki po zakropleniu może pomóc w zmniejszeniu częstości występowania tego działania niepożądanego (patrz punkt 4.2).

Produkt SIMBRINZA zawiera brynzolamid, który jest sulfonamidowym inhibitorem anhidrazy węglanowej wchłanianym do krążenia ogólnego. Ze stosowaniem inhibitorów anhidrazy węglanowej o działaniu ogólnym wiążą się działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, układu nerwowego, układu krwiotwórczego, nerek oraz możliwe są zaburzenia metaboliczne. Podczas miejscowego stosowania inhibitorów anhidrazy węglanowej mogą występować działania niepożądane tego samego rodzaju, jak te, które dotyczą inhibitorów anhidrazy węglanowej przyjmowanych doustnie.



Działania niepożądane często występujące podczas stosowania brymonidyny, która jest jednym ze składników produktu SIMBRINZA, obejmowały wystąpienie reakcji alergicznych oczu, zmęczenie i (lub) senność oraz suchość w jamie ustnej. Stosowanie brymonidyny wiązało się z niewielkim spadkiem ciśnienia tętniczego. Niektórzy pacjenci stosujący produkt SIMBRINZA doświadczali niewielkiego spadku ciśnienia tętniczego, porównywalnego do tego, jaki obserwuje się w trakcie stosowania brymonidyny w monoterapii.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania produktu SIMBRINZA należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy utrzymać drożność dróg oddechowych.

Ze względu na brynzolamid, który jest jednym ze składników produktu SIMBRINZA, mogą wystąpić zaburzenia równowagi elektrolitowej, rozwój kwasicy, a także możliwe są działania niepożądane ze strony układu nerwowego. Konieczne jest kontrolowanie stężeń elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i wartości pH krwi.

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące przypadkowego połknięcia przez osoby dorosłe brymonidyny, będącej składnikiem produktu SIMBRINZA. Jedynym dotychczas zgłoszonym działaniem niepożądanym było niedociśnienie tętnicze. Jak wskazuje zgłoszenie, po epizodzie niedociśnienia wystąpiło nadciśnienie tętnicze z odbicia.

Zgłaszano, że przedawkowanie po podaniu doustnym innych agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych powodowało objawy takie jak, niedociśnienie, astenia, wymioty, letarg, działanie uspokajające, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zwężenie źrenic, bezdech, niedociśnienie tętnicze, hipotermia, depresja oddechowa i napady padaczkowe.

#### Dzieci i młodzież

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane po przypadkowym spożyciu przez dzieci brymonidyny, która jest jednym ze składników produktu SIMBRINZA. U dzieci tych wystąpiły objawy depresji OUN, zazwyczaj była to przejściowa utrata przytomności lub niski poziom świadomości, letarg, senność, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, hipotermia, bledność, spowolnienie akcji oddechowej oraz bezdech, a dzieci wymagały umieszczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej oraz zaintubowania, jeśli istniały ku temu wskazania. Zgodnie ze zgłoszeniem, u wszystkich pacjentów objawy ustępowały całkowicie, zazwyczaj w ciągu 6-24 godzin.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki okulistyczne, Leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, kod ATC: S01EC54

#### Mechanizm działania

Produkt SIMBRINZA zawiera dwie substancje czynne: brynzolamid i brymonidyny winian. Oba te składniki zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania (OAG, ang.: *open-angle glaucoma*) oraz z nadciśnieniem ocznym (OHT, ang.: *ocular hypertension*), przez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej w wyrostku rzęskowym oka. Pomimo, że zarówno brynzolamid jak i brymonidyna obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej, ich mechanizmy działania są różne.

Brynzolamid działa poprzez hamowanie aktywności enzymu anhidrazy węglanowej (CA-II, ang.: *carbonic anhydrase II*) w nabłonku wyrostków rzęskowych, co spowalnia wytwarzanie jonów dwuwęglanowych i w konsekwencji zmniejsza transport sodu i płynu przez nabłonek wyrostków rzęskowych, czego skutkiem jest zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. Brymonidyna, agonista receptora alfa-2-adrenergicznego, hamuje enzym cyklazę adenylową i zmniejsza zależne od stężenia cAMP wytwarzanie cieczy wodnistej. Ponadto, podawanie brymonidyny zwiększa odpływ naczyniówkowo-twardówkowy.

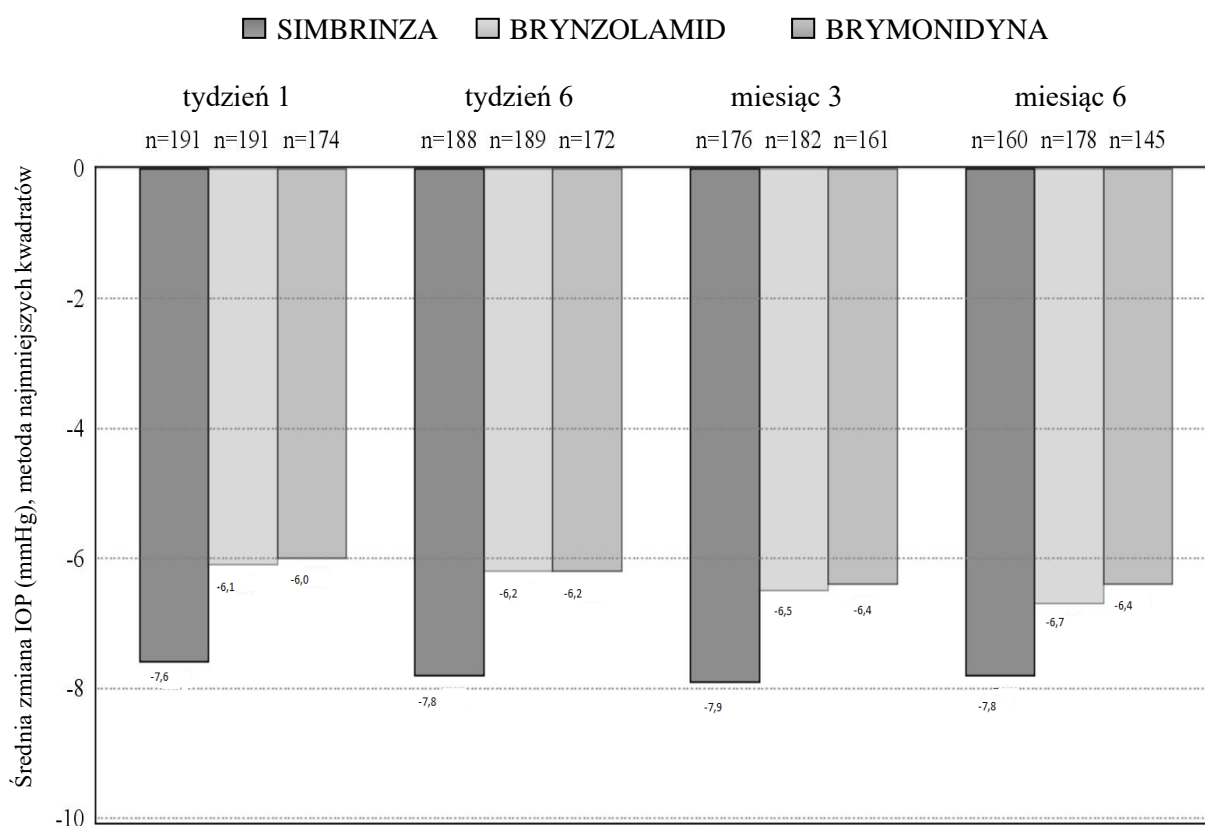
#### Działanie farmakodynamiczne

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Monoterapia*

W 6-miesięcznym badaniu klinicznym z grupą kontrolną z w obydwu substancji czynnych, do którego włączono 560 pacjentów z jaskrą otwartego kąta (w tym jaskrą spowodowaną zespołem pseudoeksfoliacji lub zespołem rozproszenia barwnika) i (lub) nadciśnieniem ocznym, którzy w opinii badacza byli niewystarczająco kontrolowani stosując monoterapię lub inne wieloskładnikowe produkty lecznicze obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe i u których w chwili włączenia do badania średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiła 26 mmHg, średnie obniżenie IOP po zastosowaniu produktu SIMBRINZA w dawce dwa razy na dobę wynosiło około 8 mmHg. Po zastosowaniu produktu SIMBRINZA na wszystkich wizytach w trakcie trwania badania obserwowano statystycznie istotne większe obniżenie średniej wartości IOP w ciągu dnia, w porównaniu do brynzolamidu w dawce 10 mg/ml jak i brymonidyny w dawce 2 mg/ml podawanych dwa razy na dobę (Rysunek 1).

**Rysunek 1 Średnia wartość<sup>a</sup> zmiany IOP w ciągu dnia (godzina 9, +2 h, +7 h) w porównaniu do wartości wyjściowej (mmHg)—badanie z udziałem obydwu substancji czynnych**



<sup>a</sup>wartości średnie otrzymane metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu statystycznego właściwego dla miejsca prowadzenia badania, wyjściowa wartość IOP z godziny 9, oraz skorelowane pomiary IOP dla danego pacjenta.

Różnice pomiędzy wszystkimi zastosowanymi terapiami (produkt SIMBRINZA wobec pojedynczych składników) były statystycznie istotne przy wartości  $p=0,0001$  lub niższej.

Średnia wartość obniżenia IOP w porównaniu do wartości wyjściowej dla każdego punktu czasowego na każdej wizycie była wyższa dla produktu SIMBRINZA (6 do 9 mmHg), w porównaniu do monoterapi zarówno brynzolamidem (5 do 7 mmHg) jak i brymonidyną (4 do 7 mmHg). Średnia procentowa wartość zmniejszenia IOP w stosunku do wartości wyjściowej po zastosowaniu produktu SIMBRINZA wahała się od 23 do 34 %. Odsetek pacjentów, u których zmierzone IOP było niższe niż 18 mmHg był wyższy w grupie otrzymującej produkt SIMBRINZA, w porównaniu do grupy otrzymującej brynzolamid, w 11 z 12 pomiarach wykonanych do 6 miesiąca, i był wyższy w grupie otrzymującej produkt SIMBRINZA w porównaniu do grupy otrzymującej brymonidynę we wszystkich 12 pomiarach przeprowadzonych do 6 miesiąca. Dla punktu czasowego + 2 h (czas odpowiadający maksymalnej skuteczności po podaniu porannej dawki) podczas wizyty oceniającej pierwotną skuteczność w 3 miesiącu, odsetek pacjentów z IOP niższym niż 18 mmHg wynosił 68,8 % w grupie otrzymującej produkt SIMBRINZA, 42,3 % w grupie otrzymującej brynzolamid i 44,0 % w grupie otrzymującej brymonidynę.

W 6-miesięcznym badaniu klinicznym oceniającym równowagę, z grupą kontrolną, do którego włączono 890 pacjentów z jaskrą otwartego kąta (w tym jaskrą spowodowaną zespołem pseudoeksfoliacji lub zespołem rozproszenia barwnika) i (lub) nadciśnieniem ocznym, którzy w opinii badacza byli niewystarczająco kontrolowani stosując monoterapię lub inne wieloskładnikowe produkty lecznicze obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe, i u których w chwili włączenia do badania średnia wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiła od 26 do 27 mmHg, co najmniej taką samą skuteczność produktu SIMBRINZA w porównaniu do skojarzonego leczenia brynzolamidem w dawce 10 mg/ml + brymonidyną w dawce 2 mg/ml, wykazano dla wszystkich wizyt kontrolnych w trakcie trwania badania, w odniesieniu do średniego obniżenia IOP w ciągu dnia, w porównaniu do wartości wyjściowych (Tabela 1).

**Tabela 1 Porównanie zmiany średniej wartości IOP (mmHg) w ciągu dnia, w stosunku do wartości wyjściowej - badanie oceniające równowagę**

Wizyta	SIMBRINZA Wartość średnia <sup>a</sup>	Brynzolamid + Brymonidyna Wartość średnia <sup>a</sup>	Różnica Wartość średnia <sup>a</sup> (CI 95 %)
Tydzień 2.	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Tydzień 6.	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Miesiąc 3.	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Miesiąc 6.	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)

<sup>a</sup>wartości średnie otrzymane metodą najmniejszych kwadratów na podstawie modelu statystycznego właściwego dla miejsca prowadzenia badania, wyjściowa wartość IOP z godziny 9, oraz skorelowane pomiary IOP dla danego pacjenta.

Średnia wartość obniżenia IOP w stosunku do wartości wyjściowej dla każdego punktu czasowego na każdej wizycie dla produktu SIMBRINZA jak i pojedynczych składników podawanych w skojarzeniu była podobna (7 do 10 mmHg). Średnia wartość procentowa obniżenia IOP w porównaniu do wartości wyjściowej dla produktu SIMBRINZA wahała się od 25 do 37 %. Odsetek pacjentów ze zmierzonym IOP niższym niż 18 mmHg, na wszystkich wizytach w trakcie trwania badania, dla tych samych punktów czasowych do 6 miesiąca, był podobny w grupie otrzymującej produkt SIMBRINZA jak i w grupach otrzymującej brynzolamid i brymonidynę w skojarzeniu. W punkcie czasowym + 2 h (czas odpowiadający maksymalnej skuteczności po podaniu porannej dawki) podczas wizyty oceniającej pierwotną skuteczność w 3 miesiącu, odsetek pacjentów z IOP niższym niż 18 mmHg wynosił 71,6 % w obu badanych grupach.

#### *Terapia wspomagająca*

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu SIMBRINZA jako dodatku do analogów prostaglandyn (PGA) wykazały również lepszą skuteczność obniżania IOP SIMBRINZA + PGA w porównaniu z samym PGA. W badaniu CQVJ499A2401, SIMBRINZA + PGA (tj. trawoprost, latanoprost lub bimatoprost) wykazał lepszą skuteczność obniżania IOP od wartości wyjściowej w porównaniu do nośnika + PGA po 6 tygodniach leczenia, z różnicą między modelami skorygowaną względem modelu średniej zmiany dobowej IOP -3,44 mmHg (95% CI, -4,2; -2,7; p- wartość <0,001).

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu SIMBRINZA w skojarzeniu z kroplami do oczu z ustalonymi dawkami maleinianu trawoprostu i tymololu wykazały również lepszą skuteczność obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego kropli do oczu SIMBRINZA + maleinianu trawoprostu i tymololu w porównaniu z samym maleinianem trawoprostu i tymololu. W badaniu CQVJ499A2402, krople do oczu SIMBRINZA + maleinian trawoprostu i tymololu wykazały lepszą skuteczność obniżania IOP od wartości wyjściowej w porównaniu z kroplami do oczu + podłoże + maleinian trawoprostu i tymololu po 6 tygodniach leczenia, z różnicą między zmianami w średniej skorygowanej modelowo od wartości początkowej w dobowy IOP -2,15 mmHg (95% CI, -2,8, -1,5; p- wartość <0,001).

Profil bezpieczeństwa produktu SIMBRINZA w terapii skojarzonej był podobny do obserwowanego podczas monoterapii produktem SIMBRINZA.

Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego po 6 tygodniach.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego SIMBRINZA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu jaskry i nadciśnienia ocznego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu miejscowym do oka, brynzolamid wchłania się przez rogówkę. Substancja ta przenika również do krążenia ogólnoustrojowego, gdzie wiąże się z dużym powinowactwem do anhidrazy węglanowej w czerwonych krwinkach. Stężenie w osoczu jest bardzo niskie. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony (>100 dni) u ludzi ze względu na wiązanie z anhidrazą węglanową w krwinkach czerwonych.

Po podaniu miejscowym, brymonidyna jest szybko wchłaniana do oka. U królików maksymalne stężenie w oku występowało w większości przypadków w czasie krótszym niż 1 godzina od podania. Maksymalne stężenie u ludzi wynosi < 1 ng/ml i osiągnięte jest w czasie krótszym niż 1 godzina. Stężenie w osoczu zmniejsza się, z czasem półtrwania wynoszącym około 2-3 godzin. Po podaniu wielokrotnym nie występuje akumulacja.

W badaniu klinicznym z zastosowaniem podania miejscowego do oka, mającym na celu porównanie parametrów farmakokinetycznych produktu SIMBRINZA podawanego dwa lub trzy razy na dobę z brynzolamidem i brymonidyną podawanymi osobno z zastosowaniem identycznego dawkowania, parametry farmakokinetyczne brynzolamidu i N-dezetylobrynzolamidu w stanie równowagi były podobne dla produktu złożonego jak i dla brynzolamidu podawanego osobno. Podobnie, parametry farmakokinetyczne w stanie równowagi dla brymonidyny podawanej w skojarzeniu były podobne do tych, jakie obserwowano dla brymonidyny podawanej osobno, z wyjątkiem grupy otrzymującej produkt SIMBRINZA dwa razy na dobę, w której to grupie wartość  $AUC_{0-12h}$  wynosiła około 25 % mniej niż dla brymonidyny podawanej osobno dwa razy na dobę.

### Dystrybucja

Badania na królikach wykazały, że maksymalne stężenie brynzolamidu w oku po podaniu miejscowym występuje w tkankach takich jak rogówka, spojówka, ciecz wodnista oraz ciało rzęskowe. Retencja w tkankach oka jest wydłużona ze względu na wiązanie z anhidrazą węglanową. Brynzolamid w umiarkowanym (około 60 %) stopniu wiąże się z białkami osocza.

Brymonidyna wykazuje powinowactwo do pigmentowanych tkanek oka, szczególnie do ciała rzęskowego, ze względu na jej znane właściwości wiązania z melaniną. Jednak zarówno kliniczne jak i przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że efekt ten jest dobrze tolerowany i bezpieczny w trakcie długotrwałego stosowania.

### Metabolizm

Brynzolamid jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P-450, a w szczególności przez CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Głównym metabolitem jest N-dezetylobrynzolamid, a w dalszej kolejności metabolity N-dezmetoksypropylowe i O-dezmetylowe, jak również analog kwasu N-propionowego, powstający na drodze oksydacji grupy N-propylowej łańcucha bocznego O-dezmetylobrynzolamidu. Brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid nie hamują izoenzymów cytochromu P450 przy stężeniu co najmniej 100-krotnie przekraczającym maksymalne stężenie w krwiobiegu.

Brymonidyna jest intensywnie metabolizowana przy udziale oksydazy aldehydowej w wątrobie, w wyniku czego powstają 2-oksybrymonidyna, 3-oksybrymonidyna i 2,3-dioksybrymonidyna, będące głównymi metabolitami. Obserwuje się również tlenowy rozpad pierścienia imidazolowego do 5-bromo-6-guanidynochinoksaliny.

### Eliminacja

Brynzolamid jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid w moczu stanowią odpowiednio 60 i 6 % podanej dawki. Dane z badań na szczurach wskazują na wydalanie z żółcią w pewnym zakresie (około 30 %), głównie w postaci metabolitów.

Brymonidyna jest wydalana głównie z moczem w postaci metabolitów. U szczurów i małp, metabolity obecne w moczu stanowią od 60 do 75% dawki podanej doustnie lub dożylnie.

### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka brynzolamidu jest właściwie nieliniowa, ze względu na wiązanie z anhidrazą węglanową w krwi i różnych tkankach aż do wysycenia. Ekspozycja w stanie równowagi nie zwiększa się proporcjonalnie do dawki.

W przeciwieństwie do brynzolamidu brymonidyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Produkt SIMBRINZA przeznaczony jest do stosowania do oka. Nie ma możliwości oceny ekspozycji ludzkiego oka na lek po zastosowaniu skutecznego dawkowania. Nie ustalono zależności farmakokinetyczno-farmakodynamicznych u ludzi podczas stosowania w celu obniżenia IOP.

### Inne grupy szczególne

Nie przeprowadzono badań produktu SIMBRINZA mających na celu ocenę wpływu wieku, rasy i zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę leku. Badanie porównujące stosowanie brynzolamidu przez Japończyków w porównaniu do pacjentów nie będących Japończykami wykazało podobne parametry farmakokinetyki ogólnoustrojowej pomiędzy tymi dwoma grupami. W badaniu brynzolamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wykazano 1,6- i 2,8-krotny wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej na brynzolamid i N-dezetylobrynzolamid u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wzrost stężenia materiału związanego z substancją w krwinkach czerwonych w stanie równowagi nie powodował zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej w krwinkach czerwonych do poziomu, jaki występował przy ogólnoustrojowych działaniach niepożądanych. Nie zaleca się jednak stosowania produktu złożonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Wartości  $C_{max}$ , AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji są podobne u osób w podeszłym wieku (>65 lat) w porównaniu do dorosłych w młodszym wieku. Nie przeprowadzono oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę ogólnoustrojową brymonidyny. Mając na uwadze niewielkie narażenie ogólnoustrojowe na brymonidynę po podaniu miejscowym do oka, nie należy spodziewać się znaczących klinicznie zmian stężenia osocznego.

### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki ogólnoustrojowej brynzolamidu i brymonidyny, zarówno stosowanych osobno jak i w skojarzeniu, u dzieci i młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Brynzolamid

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym, po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach przedklinicznych dotyczących toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, szkodliwe działanie obserwowano dopiero po ekspozycji znacznie przewyższającej maksymalne narażenie u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. U królików, podawanie szkodliwych dla matki dawek doustnych brynzolamidu, nieprzekraczających 6 mg/kg (261 razy wyższe od zalecanej dawki dobowej w praktyce klinicznej, wynoszącej 23 µg/kg/dobę) nie wykazywało żadnego wpływu na rozwój płodu. U szczurów podanie dawek 18 mg/kg/dobę (783 razy wyższych od zalecanej dawki dobowej w praktyce klinicznej) powodowało lekkie opóźnienie kostnienia czaszki i mostka u płodów. Zmianom tym towarzyszyła kwasica metaboliczna ze spowolnionym przyrostem masy ciała i ze zmniejszona masą ciała płodu. Zależny od dawki spadek masy ciała płodu obserwowano u potomstwa matek którym podawano od 2 do 18 mg/kg/dobę. W trakcie laktacji poziom stężenia przy którym nie obserwowano działań niepożądanych u potomstwa wynosił 5 mg/kg/dobę.

#### Brymonidyna

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Glikol propylenowy  
Karbomer 974P  
Kwas borowy  
Mannitol  
Sodu chlorek  
Tyloksapol  
Kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

4 tygodnie po pierwszym otwarciu

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Okrągłe, nieprzezroczyste butelki z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 8 ml z zakrapaczem z LDPE oraz białą zakrętką polipropylenową, zawierające 5 ml zawiesiny.

Pudełko tekturowe zawierający 1 lub 3 butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

### **7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

### **8. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/933/001-002

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 luty 2019

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE UMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE DLA BUTELKI 5 ml**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml krople do oczu, zawiesina  
brynzolamid/brymonidyny winian

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 2 mg brymonidyny winianu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Benzalkoniowy chlorek, glikol propylenowy, karbomer 974P, kwas borowy, mannitol, sodu chlorek, tyloksapol, kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) i woda oczyszczona. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Krople do oczu, zawiesina

1 x 5 ml

3 x 5 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Przed użyciem należy mocno wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie do oka

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Produkt należy wyrzucić po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia butelki.

Data otwarcia:

Data otwarcia (1):

Data otwarcia (2):

Data otwarcia (3):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

simbrinza

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml krople do oczu  
brynzolamid/brymonidyny winian

Podanie do oka

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml krople do oczu, zawiesina** brynzolamid/brymonidyny winian

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, optometrysty (optyka) lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, optometryście (optykowi) lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek SIMBRINZA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SIMBRINZA
3. Jak stosować lek SIMBRINZA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SIMBRINZA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek SIMBRINZA i w jakim celu się go stosuje**

Lek SIMBRINZA zawiera dwie substancje czynne, brynzolamid i brymonidyny winian. Brynzolamid należy do grupy leków nazywanych inhibitorami anhidrazy węglanowej, natomiast brymonidyny winian do agonistów receptora alfa-2-adrenergicznego. Substancje działają wspólnie w celu obniżenia ciśnienia w oku.

Lek SIMBRINZA jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w oczach, nazywanego również jaskrą lub nadciśnieniem ocznym, u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i więcej), u których wysokie ciśnienie w oku nie jest skutecznie kontrolowane za pomocą pojedynczego leku.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SIMBRINZA**

##### **Kiedy nie stosować leku SIMBRINZA**

- jeśli pacjent ma uczulenie na brynzolamid lub brymonidyny winian lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na sulfonamidy (przykładami leków z tej grupy są leki stosowane w cukrzycy i zakażeniach oraz diuretyki (leki moczopędne)
- jeśli pacjent stosuje inhibitory monoaminoooksygenazy (MAO) (przykładami leków z tej grupy są leki stosowane w depresji lub chorobie Parkinsona) lub pewne leki przeciwdepresyjne. Należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu jakiegokolwiek leków przeciwdepresyjnych
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek
- jeśli krew pacjenta ma zbyt kwaśny odczyn (stan nazywany kwasicyą hiperchloremiczną)
- u dzieci i niemowląt w wieku poniżej 2 lat.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku SIMBRINZA należy omówić to z lekarzem, optometrystą (optykiem) lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości:

- choroby wątroby
- wysokie ciśnienie w oczach nazywane jaskrą z wąskim kątem przesączenia
- suchość oczu lub choroby rogówki
- choroba niedokrwienna serca (objawy mogą obejmować ból lub ucisk w klatce piersiowej, duszność lub dławienie), zawał serca, wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- depresja
- zaburzone lub osłabione krążenie krwi (takie jak choroba Raynauda, objaw Raynauda lub niewydolność krążenia mózgowego)
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub złuszczenie się skóry, powstawanie pęcherzy i (lub) owrzodzeń w jamie ustnej po zastosowaniu leku SIMBRINZA lub innych powiązanych leków.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując SIMBRINZA:

W związku z leczeniem brynzolamidem zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka. Należy odstawić lek SIMBRINZA i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku zauważenia jakichkolwiek objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi opisanymi w punkcie 4.

Jeśli pacjent nosi miękkie soczewki kontaktowe, nie należy stosować kropli do oczu, gdy soczewki są założone. Patrz punkt „Soczewki kontaktowe - lek SIMBRINZA zawiera benzalkoniowy chlorek”, poniżej.

### **Dzieci i młodzież**

Lek SIMBRINZA nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ponieważ nie był badany w tej grupie wiekowej. Jest to szczególnie ważne u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku SIMBRINZA”) ponieważ jest mało prawdopodobne, aby był on bezpieczny.

### **Lek SIMBRINZA a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, optometryście (optykowi) lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek SIMBRINZA może wpływać na działanie innych leków, jak również inne leki mogą wpływać na działanie leku SIMBRINZA, dotyczy to również innych kropli do oczu stosowanych w leczeniu jaskry.

Należy poinformować lekarza, jeśli stosuje się lub zamierza stosować następujące leki:

- leki obniżające ciśnienie krwi
- leki nasercowe, w tym digoksynę (stosowana w leczeniu chorób serca)
- inne leki stosowane w leczeniu jaskry oraz choroby wysokościowej, takie jak acetazolamid, metazolamid oraz dorzolamid
- leki, które mogą wpływać na metabolizm, takie jak chlorpromazyna, metylfenidat oraz rezepina
- leki przeciwwirusowe, przeciwretrowirusowe (w leczeniu zakażeń wirusem nabytego zespołu upośledzenia odporności (HIV)) oraz antybiotyki
- leki przeciwko drożdżakom lub leki przeciwgrzybicze
- inhibitory monoaminoooksygenazy (MAO) lub leki przeciwdepresyjne, w tym amitryptylina, nortryptylina, klomipramina, mianseryna, wenlafaksyna oraz duloksetyna
- leki znieczulające
- leki uspokajające, opiaty lub barbiturany

Należy powiadomić lekarza jeśli dawkowanie jakiegokolwiek stosowanego obecnie leku uległo zmianie.

### **Lek SIMBRINZA z alkoholem**

Jeśli pacjent regularnie spożywa alkohol, przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy poradzić się lekarza, optometrysty (optyka) lub farmaceuty. Alkohol może wpływać na działanie leku SIMBRINZA.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, optometrysty (optyka) lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia lekiem SIMBRINZA. Nie zaleca się stosowania leku SIMBRINZA w okresie ciąży. Nie stosować leku SIMBRINZA, chyba że zostanie to wyraźnie zalecone przez lekarza.

SIMBRINZA może przenikać do mleka kobiet karmiących. Nie zaleca się stosowania leku SIMBRINZA w okresie karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zakropieniu leku SIMBRINZA widzenie może być przez pewien czas niewyraźne lub zaburzone. U niektórych pacjentów lek SIMBRINZA może również powodować zawroty głowy, senność lub zmęczenie.

Nie prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

### **Soczewki kontaktowe - lek SIMBRINZA zawiera benzalkoniowy chlorek**

Lek zawiera 0,15 mg chlorku benzalkoniowego w każdym 5 ml, co odpowiada 0,03 mg/ml.

Chlorek benzalkoniowy może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Chlorek benzalkoniowy może powodować także podrażnienie oczu, zwłaszcza u osób z zespołem suchego oka lub zaburzeniami dotyczącymi rogówki (przezroczystej warstwy z przodu oka). W razie wystąpienia nieprawidłowych odczuć w obrębie oka, kłucia lub bólu w oku po zastosowaniu leku, należy skontaktować się z lekarzem.

## **3. Jak stosować lek SIMBRINZA**

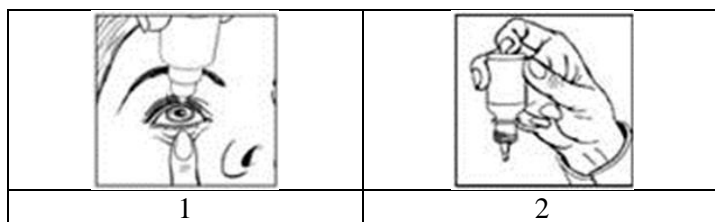
Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, optometrysty (optyka) lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, optometrysty (optyka) lub farmaceuty.

Lek SIMBRINZA przeznaczony jest wyłącznie do zakraplania do oczu. Leku nie należy stosować doustnie lub do wstrzyknięć.

**Zalecana dawka** to jedna kropla do chorego(ych) oka(oczu) dwa razy na dobę. Lek należy stosować każdego dnia o tej samej porze.

## Sposób stosowania

Umyć ręce przed rozpoczęciem.



Przed użyciem należy mocno wstrząsnąć.

Odkręcić nakrętkę butelki. Jeśli po zdjęciu nakrętki kołnierz zabezpieczający jest poluzowany, należy usunąć go przed zastosowaniem leku.

Nie dotykać końcówki zakraplacza palcami podczas otwierania lub zamykania butelki. Może to spowodować zakażenie kropli.

Uchwycić butelkę wylotem do dołu, trzymając ją między kciukiem i palcami.

Odchylić głowę do tyłu.

Czystym palcem odciągnąć dolną powiekę ku dołowi tak, by między gałką oczną a powieką utworzyła się „kieszonka”. Do tej „kieszonki” powinna trafić kropla (rysunek 1).

Przybliżyć końcówkę butelki do oka. Dla ułatwienia posłużyć się lustrem.

Nie dotykać zakraplaczem oka, powieki, okolic oka lub innych powierzchni, gdyż może to doprowadzić do zakażenia kropli.

Lekko nacisnąć dno butelki, aby spowodować wypłynięcie pojedynczej kropli leku SIMBRINZA.

Nie ścisnąć butelki. Butelka została zaprojektowana w sposób umożliwiający wypłynięcie kropli po lekkim naciśnięciu dna (rysunek 2).

W celu zmniejszenia ilości leku, która mogłaby dostać się do pozostałej części organizmu po podaniu kropli do oczu, należy zamknąć oko i delikatnie ucisnąć palcem kącika oka znajdujący się obok nosa na przynajmniej 2 minuty.

**W przypadku stosowania kropli do obu oczu** należy powtórzyć te czynności w stosunku do drugiego oka. Nie jest konieczne zamykanie butelki i ponowne wstrząsanie przed podaniem do drugiego oka. Bezpośrednio po zastosowaniu leku zakręcić dokładnie butelkę.

**W przypadku stosowania innych kropli do oczu jak również leku SIMBRINZA** należy zachować co najmniej 5 minut przerwy między zakropieniem leku SIMBRINZA, a zastosowaniem innych kropli.

**Jeżeli kropla nie trafi do oka** należy powtórzyć próbę zakropienia.

### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SIMBRINZA

Przepłukać oko ciepłą wodą. Nie zakraplać następnych kropli do czasu nadejścia pory podania kolejnej dawki leku.

U dorosłych pacjentów, którzy przypadkowo połknęli lek zawierający brymonidynę, obserwowano zwolnienie akcji serca, zmniejszenie ciśnienia krwi, któremu w niektórych przypadkach towarzyszyło następcze podwyższenie ciśnienia krwi, zawał serca, trudności w oddychaniu oraz działania w obrębie układu nerwowego. W razie wątpliwości należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

U dzieci, które przypadkowo połknęły leki zawierające brymonidynę obserwowano ciężkie działania niepożądane. Objawy obejmowały senność, wiotkość, niską temperaturę ciała, błądzenie oraz trudności w oddychaniu. W razie wystąpienia tych objawów, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Jeśli lek SIMBRINZA został przypadkowo połknięty, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

### **Pominięcie zastosowania leku SIMBRINZA**

Należy zastosować następną dawkę w planowanym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nigdy nie stosować dawki większej od jednej kropli do chorego oka (oczu), dwa razy na dobę.

### **Przerwanie stosowania leku SIMBRINZA**

Bez uzgodnienia z lekarzem nie należy przerywać stosowania leku SIMBRINZA. W przypadku zaprzestania stosowania leku SIMBRINZA, ciśnienie wewnątrz gałki ocznej nie będzie kontrolowane, co może doprowadzić do utraty wzroku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, optometrysty (optyka) lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ mogą to być objawy reakcji alergicznej na lek. Częstość występowania reakcji alergicznych na ten lek nie jest znana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych).

- Ciężkie reakcje skórne, w tym wysypka lub zaczerwienienie lub świąd skóry lub oczu
- Problemy z oddychaniem
- Ból w klatce piersiowej, nieregularne bicie serca

Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi nasilone zmęczenie lub zawroty głowy.

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania leku SIMBRINZA oraz innych leków zawierających pojedynczą substancję czynną, brynzolamid lub brymonidynę.

Należy przerwać stosowanie leku SIMBRINZA i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku zauważenia któregokolwiek z następujących objawów:

- czerwonawe, niewypukłe plamy o kształcie okrągłym lub przypominającym tarczę strzelniczą występujące na tułowiu, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach. Te ciężkie wysypki skórne może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

**Często** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- Działania dotyczące oka: alergiczne zapalenie spojówek (alergia oka), zapalenie powierzchni oka, ból oka, uczucie dyskomfortu w oku, niewyraźne lub zaburzone widzenie, zaczerwienienie oka
- Działania ogólne: senność, zawroty głowy, nieprzyjemny smak w ustach, suchość w ustach

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- Działania dotyczące oka: uszkodzenie powierzchni oka z utratą komórek, zapalenie powiek, złogi na powierzchni oka, wrażliwość na światło, obrzęk oka (rogówki lub powiek), suchość oka, wydzielina z oka, nadmierne łzawienie, zaczerwienienie powiek, zaburzone lub zmniejszone czucie w oku, zmęczenie oczu, ograniczone widzenie, podwójne widzenie, występowanie pozostałości leku w oku
- Działania ogólne: alergia, obniżone ciśnienie krwi, ból w klatce piersiowej, zmiana rytmu lub częstości bicia serca, wolne lub szybkie bicie serca, palpacje, trudności ze snem (bezsenność), koszmary senne, depresja, uogólnione osłabienie, ból głowy, zawroty głowy, nerwowość, drażliwość, ogólne złe samopoczucie, utrata pamięci, płytki oddech, astma, krwawienie z nosa, objawy przeziębienia, suchość w nosie lub gardle, ból gardła, podrażnienie gardła, kaszel, katar, zatkanie nosa, kichanie, zakażenie zatok, zaleganie wydzieliny w klatce piersiowej, dzwonięcie w uszach, niestrawność, gazy w jelitach lub ból żołądka, nudności, biegunka, wymioty, nietypowe czucie w ustach, nasilenie objawów alergii na skórze, wysypka, nietypowe czucie skóry, wypadanie włosów, uogólniony świąd, podwyższenie stężenia chlorków we krwi lub zmniejszenie liczby krwinek czerwonych w badaniu krwi, ból, ból pleców, ból lub skurcze mięśni, ból nerek - ból w dolnej części pleców, zmniejszenie libido, trudności seksualne u mężczyzn, pozostawianie resztek produktu na powierzchni skóry powiek

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 osób)

- Działania dotyczące oka: zmniejszenie źrenicy
- Działania ogólne: omdlenie, zwiększenie ciśnienia krwi

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Działania dotyczące oka: zmniejszenie wzrostu rzęs
- Działania ogólne: drżenie, zmniejszone czucie, utrata smaku, nieprawidłowa czynność wątroby widoczna w wynikach testów czynnościowych, obrzęk twarzy, ból stawów, częste oddawanie moczu, ból w klatce piersiowej, obrzęk kończyn, czerwonawe, niewypukłe plamy o kształcie okrągłym lub przypominającym tarczę strzelniczą występujące na tułowiu, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i oczach, które może poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne. Te ciężkie wysypki skórne mogą zagrażać życiu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, optometryście (optykowi) lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek SIMBRINZA**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Aby zapobiec zakażeniom butelkę należy wyrzucić po upływie 4 tygodni od jej pierwszego otwarcia i rozpocząć używanie nowej. Datę otwarcia należy zapisać w wyznaczonym miejscu na pudełku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać optometrystę (optyka) lub farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.



## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek SIMBRINZA**

- Substancjami czynnymi leku są brynzolamid i brymonidyny winian. 1 ml zawiesiny zawiera 10 mg brynzolamidu i 2 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.
- Pozostałe składniki to: benzalkoniowy chlorek (patrz punkt 2 „Lek SIMBRINZA zawiera benzalkoniowy chlorek”, glikol propylenowy, karbomer 974P, kwas borowy, mannitol, sodu chlorek, tyloksapol, kwas solny i (lub) wodorotlenek sodu i woda oczyszczona.

Do leku dodaje się minimalne ilości kwasu solnego i (lub) wodorotlenku sodu w celu utrzymania w normie jego kwasowości (wartości pH).

### **Jak wygląda lek SIMBRINZA i co zawiera opakowanie**

Lek SIMBRINZA, krople do oczu, zawiesina, to płyn (biała lub prawie biała zawiesina) dostarczany w opakowaniach zawierających jedną lub trzy plastikowe butelki z zakrętkami zawierające 5 ml zawiesiny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.