

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-lzowego 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 monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci stosujący leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe 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 przypadku wystąpienia objawów ciężkich reakcji lub nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

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 redukujące 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. chloropromazyny, 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 antagonist 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 anhydrazę węglanową u pacjentów otrzymujących doustny inhibitor anhydrazy węglanowej i brynzolamid podawany miejscowo. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu SIMBRINZA i doustnych inhibitorów anhydrazy 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, itrakonazol, 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 wykazywał toksyczne działanie na płód u szczurów, natomiast nie wykazywał takiego działania 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. 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 zakropleniu 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 anhydrazy 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 zakropleniu), 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 ² , zapalenie gardła ² , zapalenie zatok przynosowych ² Częstość nieznana: zapalenie błony śluzowej nosa ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: zmniejszenie liczby czerwonych krwinek ² , zwiększenie stężenia chlorków we krwi ²
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: nadwrażliwość ³
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: apatia ² , depresja ^{2,3} , nastrój depresyjny ² , bezsenność ¹ , osłabienie libido ² , koszmary senne ² , nerwowość ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często: senność ¹ , zawroty głowy ³ , zaburzenia smaku ¹ Niezbyt często: ból głowy ¹ , zaburzenia ruchowe ² , zanik pamięci ² , zaburzenia pamięci ² , parestezje ² Bardzo rzadko: omdlenie ³ Częstość nieznana: drżenie ² , upośledzenie czucia ² , brak smaku ²
Zaburzenia oka	Często: reakcje alergiczne oczu ¹ , zapalenie rogówki ¹ , ból oczu ¹ , uczucie dyskomfortu w oku ¹ , niewyraźne widzenie ¹ , nietypowe widzenie ³ , przekrwienie oczu ¹ , przekrwienie spojówek ³ Niezbyt często: nadżerki rogówki ¹ , obrzęk rogówki ² , zapalenie powiek ¹ , złogi rogówki ¹ , zaburzenia spojówek (brodawki) ¹ , światłowstręt ¹ , fotopsja ² , obrzęk oka ² , obrzęk powiek ¹ , obrzęk spojówek ¹ , suchość oka ¹ , wydzielina z oka ¹ , zmniejszona ostrość widzenia ² , nasilone łzawienie ¹ , skrzydlik ² , rumień na powiekach ¹ , zapalenie gruczołów tarczkowych, podwójne widzenie ² , oślepienie ² , zmniejszenie czucia w oku ² , zabarwienie twardówki ² , torbiel pods spojówkowa ² , nieprawidłowe czucie w oku ¹ , astenopia ¹ Bardzo rzadko: zapalenie błony naczyniowej ³ , mioza ³ Częstość nieznana: zaburzenia widzenia ² , utrata rzęs ²
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: zawroty głowy ¹ , szумы uszne ²
Zaburzenia serca	Niezbyt często: zapaść sercowo oddechowa ² , dusznica bolesna ² , arytmia ³ , kołatanie serca ^{2,3} , nieregularne bicie serca ² , rzadkoskurcz ^{2,3} , częstoskurcz ³
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze ¹ Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze ³

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: duszność ² , nadreaktywność oskrzeli ² , ból krtani i gardła ² , suchość w gardle ¹ , kaszel ² , krwawienie z nosa ² , zastoiny w górnych drogach oddechowych ² , przekrwienie błony śluzowej nosa ¹ , wyciek z nosa ² , podrażnienie gardła ² , suchość błony śluzowej nosa ¹ , wydzielina z nosa ¹ , kichanie ² Częstość nieznana: astma ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej ¹ Niezbyt często: niestrawność ¹ , zapalenie przełyku ² , uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu ¹ , biegunka ² , wymioty ² , nudności ² , częste ruchy jelita grubego ² , wzdęcia ² , upośledzenie czucia w jamie ustnej ² , parestezje jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: kontaktowe zapalenie skóry ¹ , pokrzywka ² , wysypka ² , wysypka plamkowo-grudkowa ² , uogólniony świąd ² , łysienie ² , uczucie napięcia skóry ² Częstość nieznana: obrzęk twarzy ³ , zapalenie skóry ^{2,3} , rumień ^{2,3}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często: ból pleców ² , skurcz mięśni ² , ból mięśni ² Częstość nieznana: ból stawów ² , ból kończyn ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: ból nerek ² Częstość nieznana: częstomocz ²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: zaburzenia erekcji ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: ból ² , uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej ² , nietypowe odczucia ² , uczucie roztrzęsienia ² , drażliwość ² , pozostawianie resztek produktu na powierzchni skóry powiek ¹ Częstość nieznana: ból w klatce piersiowej ² , obrzęki obwodowe ^{2,3}
¹ działanie niepożądane obserwowane w trakcie stosowania produktu SIMBRINZA ² dodatkowe działanie niepożądane obserwowane w trakcie stosowania brynzolamidu w monoterapi ³ dodatkowe działanie niepożądane obserwowane w trakcie stosowania brymonidyny w monoterapi	

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 monoterapi.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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, błądność, 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.

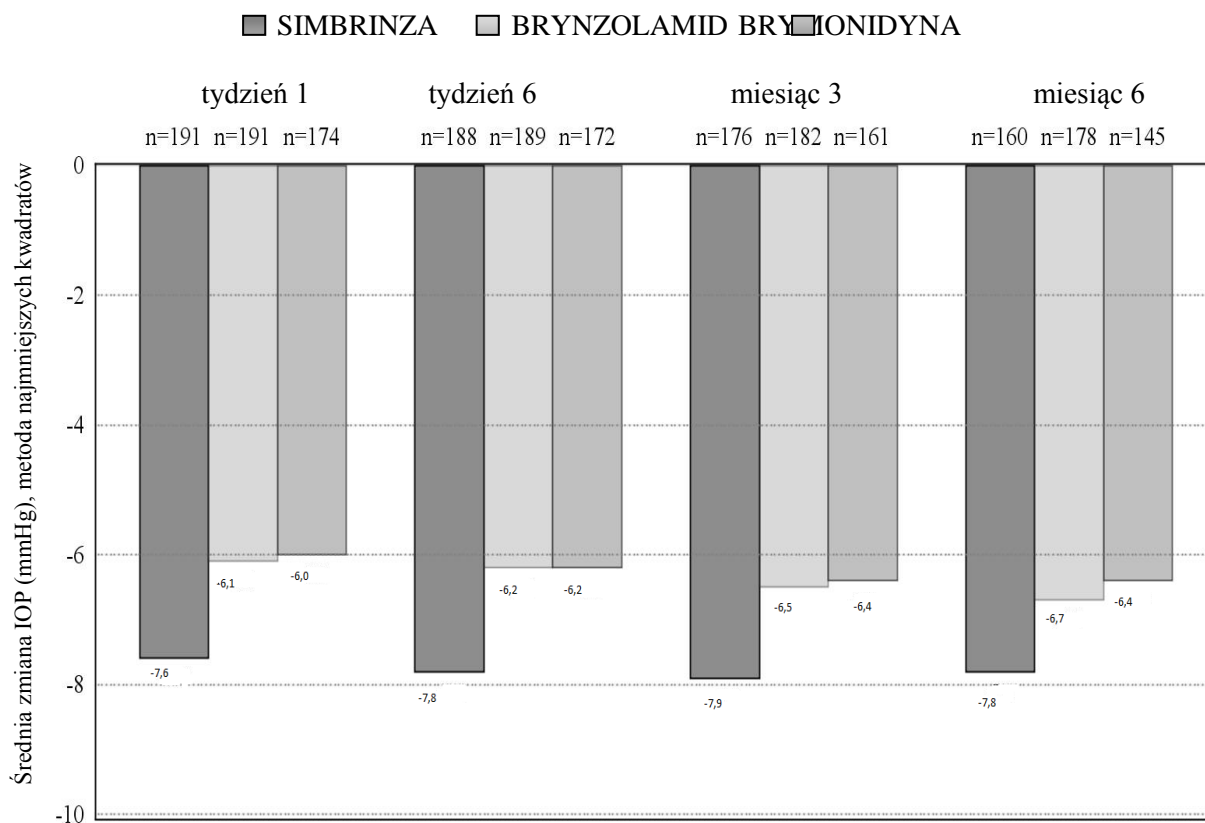
Brynzolamid działa poprzez hamowanie aktywności enzymu anhidrazy węglanowej (CA-II, ang.: *carbonic anhydrase II*) w nabłonku wyrostków rzęskowych, co spowalnia wytwarzanie jonów dwuwęglanowych i w konsekwencji zmniejsza transport sodu i płynu przez nabłonek wyrostków rzęskowych, czego skutkiem jest 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

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^a zmiany IOP w ciągu dnia (godzina 9, +2 h, +7 h) w porównaniu do wartości wyjściowej (mmHg)—badanie z udziałem obydwu substancji czynnych



^awartości 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 monoterapii 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 9 z 12 pomiarów 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 61,7 % w grupie otrzymującej produkt SIMBRINZA, 40,1 % w grupie otrzymującej brynzolamid i 40,0 % 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 ^a	Brynzolamid + Brymonidyna Wartość średnia ^a	Różnica Wartość średnia ^a (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)

^awartości 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 miesięcy, 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 65,6 % w grupie otrzymującej produkt SIMBRINZA i 63,7 % w grupach otrzymującej brynzolamid i brymonidynę w skojarzeniu.

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

Wełnianie

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 osiągane 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 anhydrazą 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-dezetylowe, jak również analog kwasu N-propionowego, powstający na drodze oksydacji grupy N-propylowej łańcucha bocznego O-dezetylobrynzolamidu. 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 anhydrazą 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 wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach przedklinicznych dotyczących toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, szkodliwe działanie obserwowano dopiero przy 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 zmniejszoną 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 żadnego 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 (typu Drop-Tainer), 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

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

02/2019

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