

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

SIMBRINZA

10 mg/ml + 2 mg/ml kapi za oči, suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml suspenzije sadrži 10 mg brinzolamida i 2 mg brimonidin tartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.

Pomoćna supstanca s poznatim djelovanjem:

Jedan ml suspenzije sadrži 0,03 mg benzalkonijevog hlorida. Za ukupni popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, suspenzija (kapi za oči).

Bijela do bjelkasta jednolična suspenzija, pH 6,5 (približno).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog intraokularnog pritiska (IOP) kod odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog ugla ili okularnom hipertenzijom kod kojih monoterapija ne postiže dovoljno sniženje IOP-a (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena kod odraslih, uključujući starije osobe

Preporučena doza je jedna kap SIMBRINZE u oboljelo oko (oči) dva puta dnevno.

Propuštena doza

Ako se propusti jedna doza, liječenje se mora nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano.

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega

SIMBRINZA nije ispitana u bolesnika sa oštećenom jetrenom funkcijom te se stoga preporučuje oprez u toj populaciji (vidjeti dio 4.4).

SIMBRINZA nije ispitana kod bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) niti kod bolesnika s hiperhloremijskom acidozom. Budući da je sastavni dio SIMBRINZE

brinzolamid i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju putem bubrega, SIMBRINZA je kontraindicirana kod tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost SIMBRINZE kod djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Kontraindicirana je primjena SIMBRINZE iz sigurnosnih razloga kod novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 2 godine za snižavanje povišenog intraokularnog pritiska (IOP) s glaukomom otvorenog ugla ili okularnom hipertenzijom kod kojih monoterapija ne postiže dovoljno sniženje IOP-a (vidjeti dio 4.3).

#### Način primjene

Za okularnu primjenu.

Bolesnike treba uputiti da prije upotrebe dobro protresu bočicu.

Primjenom nazolakrimalne okluzije i zatvaranjem očnog kapka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može rezultirati smanjenjem sistemskih neželjenih reakcija i povećanjem lokalnog djelovanja (vidjeti dio 4.4).

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i otopine, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke bočice ne dotiču očni kapci, okolna područja ili druge površine. Preporučite bolesniku da bočicu drži dobro zatvorenom kada se ne koristi.

SIMBRINZA se može koristiti istovremeno s drugim topikalnim oftalmičkim lijekovima za snižavanje intraokularnog pritiska. Ako se primjenjuje više od jednog topikalnog oftalmičkog lijeka, lijekovi se moraju primijeniti s najmanje 5 minuta razmaka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu(e) supstancu(e) ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na sulfonamide (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji uzimaju antidepresive koji utječu na noradrenergički prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa teško oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.4). Bolesnici sa hiperhloremijskom acidozom.

Novorođenčad i dojenčad ispod 2 godine starosti (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Ovaj se lijek ne smije injicirati. Bolesnike se mora uputiti da ne gutaju SIMBRINZU.

#### Djelovanje na oko

SIMBRINZA nije ispitana kod bolesnika s glaukomom uskog ugla te se primjena kod ovih bolesnika ne preporučuje.

Mogući učinak brinzolamida na funkciju endotela rožnice nije istraživano kod bolesnika sa oštećenjem rožnice (naročito kod bolesnika s niskim brojem ćelija endotela). Konkretno, u ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici koji nose kontaktne leće, stoga se preporučuje pažljivo praćenje tih bolesnika kod primjene brinzolamida, jer inhibitori karboanhidraze mogu uticati na vlažnost rožnice i nošenje kontaktnih leća kod njihove primjene može povećati rizik za rožnicu (za dodatne instrukcije o nošenju kontaktnih leća vidjeti „Benzalkonijev hlorid“ u nastavku). Kod bolesnika s oštećenjem rožnice, npr. kod bolesnika s dijabetes melitusom ili distrofijom rožnice, preporučuje se pažljivo praćenje.

Brimonidin tartarat može uzrokovati okularne alergijske reakcije. Ako se opaze alergijske reakcije, liječenje se mora prekinuti. Odgođene okularne reakcije preosjetljivosti zabilježene su uz primjenu brinzolamid tartarata, od kojih su neke bile povezane sa povišenjem IOP-a.

Mogući efekti nakon prekida liječenja sa SIMBRINZOM nisu ispitani. Dok efekat SIMBRINZE na trajanje sniženja IOP-a nije ispitivan, očekivani efekti brinzolamida na smanjenje IOP-a je 5-7 dana. Efekat brimonidina na sniženje IOP-a može trajati duže.

### Sistemske efekte

SIMBRINZA sadrži brinzolamid, sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Isti tip neželjenih reakcija koje se povezuju sa sulfonamidima može se pojaviti kod topikalne primjene, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Pri propisivanju, bolesnike je potrebno uputiti na znakove i simptome te pažljivo pratiti radi pojave kožnih reakcija. Ako se primijete znakovi ozbiljnih reakcija ili preosjetljivost, primjenu SIMBRINZE je potrebno odmah prekinuti.

### Srčani poremećaji

Nakon primjene SIMBRINZE, kod nekih je bolesnika zapaženo manje sniženje krvnog pritiska. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni SIMBRINZE i lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi ili kod bolesnika s teškom ili nestabilnom i nekontrolisanom kardiovaskularnom bolešću (vidjeti dio 4.5).

SIMBRINZA se mora primijeniti sa oprezom kod bolesnika sa depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim fenomenom, ortostatskom hipotenzijom ili kod tromboangiitisa obliterans.

### Acidobazni poremećaji

Acidobazni poremećaji zabilježeni su kod oralnih inhibitora karboanhidraze. SIMBRINZA sadrži brinzolamid, inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Isti tip neželjenih reakcija koje se povezuju sa oralnim inhibitorima karboanhidraze (poremećaji acidobazne ravnoteže) mogu se pojaviti kod topikalne primjene (vidjeti dio 4.5).

SIMBRINZU treba primijeniti sa oprezom kod bolesnika kod kojih postoji rizik od oštećenja bubrežne funkcije, zbog mogućeg rizika od metaboličke acidoze. SIMBRINZA je kontraindicirana kod bolesnika sa teško oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.3).

### Oštećenje jetrene funkcije

SIMBRINZA nije ispitana kod bolesnika sa oštećenom jetrenom funkcijom, primijeniti sa oprezom kod liječenja takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

### Mentalna budnost

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili tjelesnu koordinaciju kod starijih bolesnika. SIMBRINZA se apsorbira sistemski te se stoga ti efekti mogući i pri topikalnoj primjeni (vidjeti dio 4.7).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost SIMBRINZE kod djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina nisu ustanovljene.

Simptomi kod predoziranja brimonidinom (uključujući gubitak svijesti, hipotenziju, hipotoniju, bradikardiju, hipotermiju, cijanozu i apneju) zabilježeni su kod novorođenih i dojenčadi koji su primali brimonidin kapi za oko kao sastavni dio liječenja kongenitalnog glaukoma. SIMBRINZA je stoga kontraindicirana kod djece ispod 2 godine starosti (vidjeti dio 4.3).

Liječenje djece od dvije godine i starijih (posebno onih u rasponu od 2-7 godina starosti i/ili težine <20 kg) nije preporučeno zbog mogućih neželjenih reakcija povezanih sa centralnim nervnim sistemom (vidjeti dio 4.9).

#### Benzalkonijev hlorid

SIMBRINZA sadrži benzalkonijev hlorid, koji može izazvati nadražaj oka i za kojeg se zna da može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Kontakt s mekim kontaktnim lećama se mora izbjegavati. Bolesnici se moraju uputiti da izvade kontaktne leće prije primjene SIMBRINZE i da pričekaju barem 15 minuta prije njihovog ponovnog stavljanja.

Za benzalkonijev hlorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka te da može uticati na suzni film i površinu rožnice. Mora se primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom te kod bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcije SIMBRINZE sa drugim lijekovima.

SIMBRINZA je kontraindicirana kod bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino oksidaze i kod bolesnika koji se liječe antidepresivima koji utiču na noradrenergički prijenos (npr. triciklični antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3). Triciklični antidepresivi mogu oslabiti hipotenzivni okularni odgovor SIMBRINZE.

Preporučuje se oprez zbog mogućeg aditivnog ili potencirajućeg efekta sa depresorima centralnog nervnog sistema (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o nivou cirkulirajućih kateholamina nakon primjene SIMBRINZE. Međutim, preporučuje se oprez kod bolesnika koji koriste lijekove koji mogu uticati na metabolizam i pohranu amina iz krvotoka (npr. hlorpromazin, metilfenidat, rezerpin, inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina).

Alfa adrenergični agonisti (npr. brimonidin tartarat), kao grupa, mogu smanjiti puls i krvni pritisak. Nakon primjene SIMBRINZE, manje sniženje krvnog pritiska zapaženo je kod nekih bolesnika. Preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi i SIMBRINZE.

Savjetuje se oprez pri istovremenom uvođenju (ili promjeni doze) sistemskih lijekova (bez obzira na njihov farmaceutski oblik) koji mogu stupati u interakcije sa  $\alpha$ -adrenergičkim agonistima ili uticati na njihovu aktivnost, odnosno sa agonistima ili antagonistima adrenergičkih receptora (npr. izoprenalin, prazosin).

Brinzolamid je inhibitor karboanhidraze i, premda se primjenjuje topikalno, apsorbira se sistemski. Prijavljeni su poremećaji acido-bazne ravnoteže pri primjeni oralnih inhibitora karboanhidraze. Mora se razmotriti mogućnost interakcija kod bolesnika koji primaju SIMBRINZU.

Postoji mogućnost aditivnog efekta na poznate sistemske efekte inhibitora karboanhidraze kod bolesnika koji primaju oralne inhibitore karboanhidraze i topikalno primijenjen brinzolamid. Istovremena primjena SIMBRINZE i oralnih inhibitora karboanhidraze se ne preporučuje.

U izoenzime citohroma P-450 odgovorne za metabolizam brinzolamida ubrajaju se CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Očekuje se da će inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola, itrakonazola, klotrimazola, ritonavira i troleandomicina inhibirati metabolizam brinzolamida posredovan izoenzimom CYP3A4. Savjetuje se oprez ako se istovremeno daju inhibitori CYP3A4. Nakupljanje brinzolamida nije vjerojatno jer je glavni put njegovog uklanjanja putem bubrega. Brinzolamid nije inhibitor izoenzima citokroma P-450.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni SIMBRINZE u trudnica ograničeni. Brinzolamid nije bio teratogen kod štakora i zečeva, nakon sistemske primjene (oralna gavaža). U ispitivanjima na životinjama, brimonidin primijenjen peroralno nije pokazao direktan štetan efekat u odnosu na reproduktivnu toksičnost. U ispitivanjima na životinjama, brimonidin je u ograničenoj mjeri prelazio posteljicu i ulazio u fetalnu cirkulaciju (vidjeti dio 5.3). SIMBRINZA se ne preporučuje tokom trudnoće niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se topikalno primijenjena SIMBRINZA u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci na životinjama pokazali su izlučivanje minimalnih količina brinzolamida u majčino mlijeko nakon peroralne primjene. Peroralno primijenjen brimonidin izlučuje se u majčino mlijeko. SIMBRINZU ne smiju primjenjivati dojilje.

##### Plodnost

Neklinički podaci ne ukazuju na uticaj brinzolamida ili brimonidina na plodnost. Nema podataka o uticaju SIMBRINZE primijenjene topikalno u oko na plodnost u ljudi.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i radu sa mašinama**

SIMBRINZA umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i radu sa mašinama.

SIMBRINZA može uzrokovati vrtoglavicu, umor i/ili omamljenost, što može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i radu sa mašinama.

Privremeno zamagljen vid i drugi poremećaji vida mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i radu sa mašinama. Zamuti li se vid nakon ukapavanja, bolesnik mora pričekati da se vid razbistri prije nego što krene upravljati vozilom ili raditi sa mašinama.

Oralni inhibitori karboanhidraze mogu kod starijih bolesnika umanjiti sposobnost obavljanja zadataka koji zahtijevaju mentalnu budnost i/ili fizičku koordinaciju (vidjeti dio 4.4).

#### **4.8 Neželjene reakcije**

## Sažetak profila sigurnosti

U kliničkim ispitivanjima koja su uključila SIMBRINZU primijenjenu dva puta dnevno, najučestalije neželjene reakcije bile su okularna hiperemija i okularne reakcije alergijskog tipa, zabilježeno kod otprilike 6-7% bolesnika, i disgeuzija (gorak ili neobičan okus u ustima nakon primjene) zabilježena kod otprilike 3% bolesnika.

### Tablični prikaz neželjene reakcije

Sljedeće neželjene reakcije zabilježene su u kliničkim ispitivanjima sa SIMBRINZOM primijenjenom dva puta dnevno i tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja pojedinačnih sastojaka brinzolamida i brimonidina. Razvrstane su prema sljedećem dogovoru: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sistema	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	Manje često: nazofaringitis <sup>2</sup> , faringitis <sup>2</sup> , sinusitis <sup>2</sup> Nepoznato: rinitis <sup>2</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Manje često: smanjen broj crvenih krvnih ćelija <sup>2</sup> , povišeni nivo hlorida u krvi <sup>2</sup>
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često: preosjetljivost <sup>3</sup>
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: apatija <sup>2</sup> , depresija <sup>2,3</sup> , depresivno raspoloženje <sup>2</sup> , nesanic <sup>1</sup> , smanjen libido <sup>2</sup> , noćne more <sup>2</sup> , nervoza <sup>2</sup>
Poremećaji nervnog sistema	Često: somnolencija <sup>1</sup> , vrtoglavica <sup>3</sup> , disgeuzija <sup>1</sup> Manje često: glavobolja <sup>1</sup> , motorička disfunkcija <sup>2</sup> , amnezija <sup>2</sup> , gubitak pamćenja <sup>2</sup> , paraestezija <sup>2</sup> Vrlo rijetko: sinkopa <sup>3</sup> Nepoznato: tremor <sup>2</sup> , hipoestezija <sup>2</sup> , ageuzija <sup>2</sup>
Poremećaji oka	Često: alergija oka <sup>1</sup> , keratitis <sup>1</sup> , bol u oku <sup>1</sup> , nelagoda u oku <sup>1</sup> , zamagljen vid <sup>1</sup> , abnormalan vid <sup>3</sup> , hiperemija oka <sup>1</sup> , bljedilo konjunktive <sup>3</sup>
	Manje često: erozija rožnice <sup>1</sup> , edem rožnice <sup>2</sup> , blefaritis <sup>1</sup> , depoziti na rožnici (precipitati na rožnici) <sup>1</sup> , poremećaj konjunktive (papile) <sup>1</sup> , fotofobija <sup>1</sup> , fotopsija <sup>2</sup> , oticanje oka <sup>2</sup> , edem očnog kapka <sup>1</sup> , konjunktivalni edem <sup>1</sup> , suho oko <sup>1</sup> , iscjedak iz oka <sup>1</sup> , smanjena oština vida <sup>2</sup> , pojačano suzenje <sup>1</sup> , pterigij <sup>2</sup> , eritem očnog kapka <sup>1</sup> , upala Meibomovih žlijezda <sup>2</sup> , diplopija <sup>2</sup> , blještavilo pred očima <sup>2</sup> , hipoestezija oka <sup>2</sup> , pigmentacija bjeloočnice <sup>2</sup> , subkonjunktivna cista <sup>2</sup> , neuobičajen osjećaj u oku <sup>1</sup> , astenopija <sup>1</sup> Vrlo rijetko: uveitis <sup>3</sup> , mioza <sup>3</sup> Nepoznato: poremećaj vida <sup>2</sup> , madaroza <sup>2</sup>
Poremećaji uha i labirinta	Manje često: vertigo <sup>1</sup> , tinitus <sup>2</sup>
Srčani poremećaji	Manje često: kardio-respiratorni distres <sup>2</sup> , angina pektoris <sup>2</sup> , aritmija <sup>3</sup> , palpitacije <sup>2,3</sup> , nepravilna srčana frekvencija <sup>2</sup> , bradikardija <sup>2,3</sup> , tahikardija <sup>3</sup>
Krvožilni poremećaji	Manje često: hipotenzija <sup>1</sup> Vrlo rijetko: hipertenzija <sup>3</sup>

Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinalnog prostora	Manje često: dispneja <sup>2</sup> , bronhalna hiperaktivnost <sup>2</sup> , faringolaringealna bol <sup>2</sup> , suho grlo <sup>1</sup> , kašalj <sup>2</sup> , epistaksa <sup>2</sup> , kongestija gornjeg dijela dišnog sistema <sup>2</sup> , nazalna kongestija <sup>1</sup> , rinoreja <sup>2</sup> , nadražaj grla <sup>2</sup> , suhoća nosa <sup>1</sup> , slijevanje sluzi iz nosa u grlo <sup>1</sup> , kihanje <sup>2</sup> Nepoznato: astma <sup>2</sup>
Poremećaji probavnog sistema	Često: suha usta <sup>1</sup> Manje često: dispepsija <sup>1</sup> , ezofagitis <sup>2</sup> , nelagoda u abdomenu <sup>1</sup> , proljev <sup>2</sup> , povraćanje <sup>2</sup> , mučnina <sup>2</sup> , često pražnjenje crijeva <sup>2</sup> , flatulencija <sup>2</sup> , oralna hipoestezija <sup>2</sup> , oralna parestezija <sup>1</sup>
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato: poremećeni nalazi pretraga jetrene funkcije <sup>2</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često: kontaktni dermatitis <sup>1</sup> , urtikarija <sup>2</sup> , osip <sup>2</sup> , makulopapularni osip <sup>2</sup> , generalizirani pruritus <sup>2</sup> , alopecija <sup>2</sup> , stezanje kože <sup>2</sup> Nepoznato: Stevens Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4), edem lica <sup>3</sup> , dermatitis <sup>2,3</sup> , eritem <sup>2,3</sup>
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	Manje često: bol u leđima <sup>2</sup> , spazmi mišića <sup>2</sup> , mialgija <sup>2</sup> Nepoznato: artralgija <sup>2</sup> , bol u udovima <sup>2</sup>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često: bol u bubrezima <sup>2</sup> Nepoznato: polakizurija <sup>2</sup>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Manje često: erektilna disfunkcija <sup>2</sup>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često: bol <sup>2</sup> , nelagoda u grudnom košu <sup>2</sup> , abnormalan osjećaj <sup>2</sup> , osjećaj treme <sup>2</sup> , razdražljivost <sup>2</sup> , zaostajanje lijeka <sup>1</sup> Nepoznato: bol u grudnom košu <sup>2</sup> , periferni edem <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> neželjene reakcije zabilježene sa SIMBRINZOM

<sup>2</sup> dodatne neželjene reakcije zabilježene kod primjene brinzolamida kao monoterapije

<sup>3</sup> dodatne neželjene reakcije zabilježene kod primjene brimonidina kao monoterapije

### Opis odabranih neželjenih reakcija

Najčešće prijavljivana sistemska neželjena reakcija povezana s primjenom SIMBRINZE bila je disgeuzija (3,4%). Vjerojatno je uzrokovana prolaskom kapi za oko u nazofarinks kroz nazolakrimalni kanal i većinom se može pripisati sastojku SIMBRINZE brinzolamidu. Pojava ovog efekta može se smanjiti nazolakrimalnom okluzijom ili blagim zatvaranjem ožnog kapka nakon ukapavanja (vidjeti dio 4.2).

SIMBRINZA sadrži brinzolamid koji je sulfonamidni inhibitor karboanhidraze i sistemski se apsorbira. Gastrointestinalni, hematološki i metabolički efekti, kao i efekti na nervni sistem i bubrege, općenito su povezani s inhibitorima karboanhidraze koji se daju sistemski. Iste vrste neželjenih reakcija koje se pripisuju peroralno primijenjenim inhibitorima karboanhidraze moguće su i pri njihovoj topikalnoj primjeni.

Neželjene reakcije obično su povezane sa sastojkom SIMBRINZE brimonidinom koji uključuju razvoj okularnih alergijskih reakcija, umor i/ili omamljenost, i suha usta. Primjena brimonidina povezana je sa minimalnim sniženjem krvnog pritiska. Kod nekih bolesnika koji su primali terapiju SIMBRINZE sniženje krvnog pritiska bilo je slično onome zabilježenom sa primjenom brinzolamida kao monoterapija.

### Prijavlivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih reakcija lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Nastupi li predoziranje SIMBRINZOM, liječenje mora biti simptomatsko i potporno. Potrebno je bolesnikov dišni put održavati prohodnim.

Zbog sastojka SIMBRINZE brinzolamida mogući su disbalans elektrolita, razvoj acidoze i efekti na centralni nervni sistem. Mora se pratiti nivo elektrolita u serumu (naročito kalija) i pH krvi.

Vrlo su ograničeni podaci o nehotičnom gutanju sastojka SIMBRINZE brimonidina u odraslih osoba. Jedina do sada prijavljena neželjena reakcija je hipotenzija. Prijavljena je kao hipotenzivna epizoda nakon koje je uslijedila povratna hipertenzija.

U slučajevima predoziranja drugim alfa-2 agonistima peroralnim putem, zabilježeni su simptomi kao što su hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija i napadi.

#### Pedijatrijska populacija

Zabilježene su ozbiljne neželjene reakcije nakon nehotičnog gutanja sastojka SIMBRINZE brimonidina kod pedijatrijskih bolesnika. Kod bolesnika su se javili simptomi depresije centralnog nervnog sistema, tipično privremena koma ili niski nivo svijesti, letargija, somnolencija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bljedilo, respiratorna depresija i apneja, koji su zahtijevali prijem u jedinicu intenzivne njege i prema potrebi intubaciju. Kod svih bolesnika došlo je do potpunog oporavka, obično unutar 6-24 sata.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Oftalmici, Antiglaukomski preparati i miotici. ATC oznaka: S01EC54

#### Mehanizam djelovanja

SIMBRINZA sadrži dvije aktivne suspance: brinzolamid i brimonidin tartarat. Ova dva sastojka snižavaju intraokularni pritisak (IOP) kod bolesnika s glaukomom otvorenog ugla i okularnom hipertenzijom suprimirajući stvaranje očne vodice u cilijarnom procesu u oku. Iako i brinzolamid i brimonidin snižavaju IOP suprimirajući stvaranje očne vodice, njihov mehanizam djelovanja je različit.

Inihibicijom enzima karboanhidraze (CA-II) u cilijarnim nastavcima brinzolamid usporava stvaranje biokarbonatnih iona s posljedičnim redukcijom transporta natrija i tečnosti kroz cilijarne nastavke, čime se



smanjuje nastanak očne vodice. Brimonidin, alfa-2-adrenergični agonist, inhibira enzim adenilat ciklaza i suprimira nastanak očne vodice ovisan o cikličkom adenozin monofosfatu (cAMP). Dodatno, primjena brimonidina rezultira povećanjem uveoskleralnog oticanja.

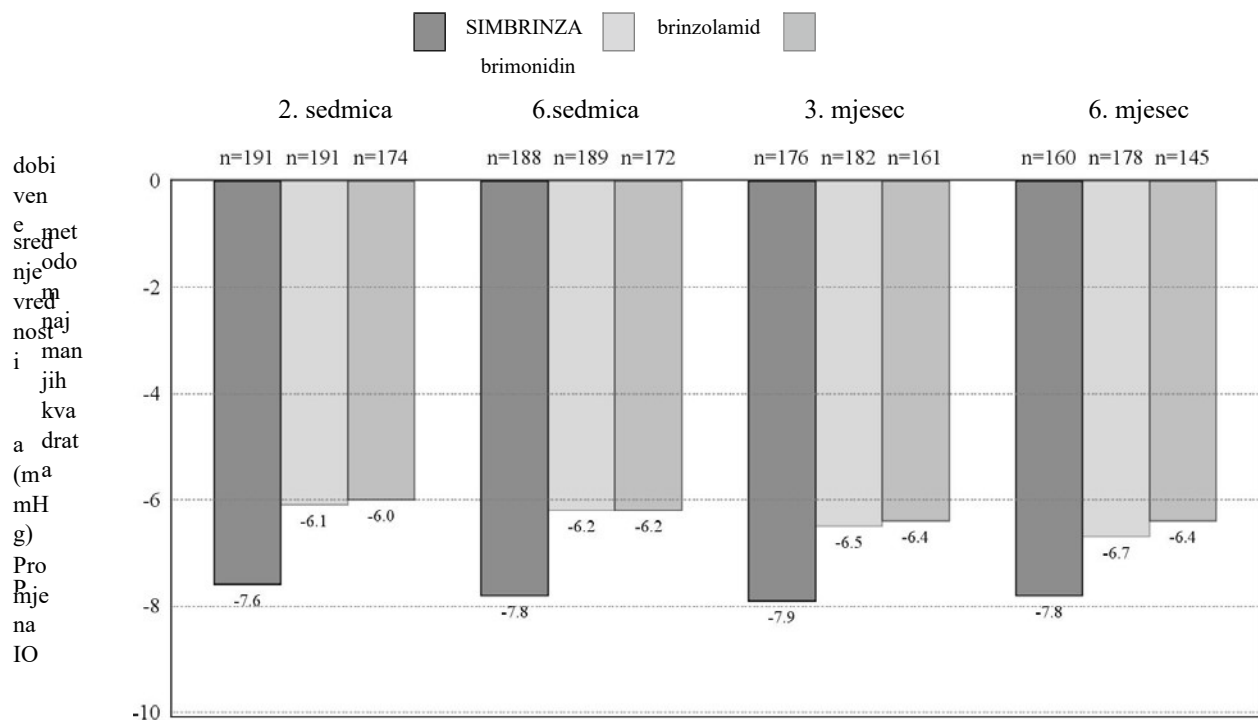
## Farmakodinamički efekti

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Monoterapija

U šestomjesečnom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju doprinosa pojedinih elemenata kod 560 bolesnika s glaukomom otvorenog ugla (uključujući pseudoeksfolijativni ili sindrom disperzije pigmenta) i/ili okularnom hipertenzijom u kojih, prema ocjeni ispitivača, nije postignuta dobra kontrola monoterapijom ili su već primali više lijekova za snižavanje IOP-a i u kojih je srednji dnevni IOP na početku iznosio 26 mm Hg, SIMBRINZOM primjenjivanom dvaput na dan srednji dnevni očni pritisak snižen je za približno 8 mmHg. SIMBRINZOM je postignuto statistički superiorno smanjenje srednjeg dnevnog IOP-a u poređenju s brinzolamidom 10 mg/ml ili brimonidinom 2 mg/ml dvaput na dan, što se očitovalo pri svakom posjetu tokom ispitivanja (slika 1).

**Slika 1. Srednja<sup>a</sup> dnevna (9 sati ujutro, +2 h, +7 h) promjena IOP-a u odnosu na početni (mmHg) — Ispitivanje doprinosa pojedinih elemenata**



<sup>a</sup>Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata dobivene statističkim modelom koji uzima u obzir ispitivačku lokaciju, početnu vrijednost IOP -a u 9 sati ujutro, i korelaciju dobivenih vrijednosti IOP-a u svakog bolesnika.

Sve razlike među lijekovima (SIMBRINZA u odnosu na pojedine komponente) bile su statistički značajne uz vrijednost  $p=0,0001$  ili manju.

Srednje smanjenje IOP-a u odnosu na početni u svakoj vremenskoj tački pri svakoj posjeti bilo je veće pri primjerni SIMBRINZE (6-9 mmHg) negoli pri monoterapiji brinzolamidom (5-7 mm Hg) ili brimonidinom

(4-7 mm Hg). Srednji postotak smanjenja IOP-a sa SIMBRINZOM u odnosu na početni kretao se u rasponu od 23% do 34%. Postotak bolesnika sa IOP-om nižim od 18 mm Hg bio je veći u skupini liječenoj SIMBRINZOM nego u onoj liječenoj brinzolamidom pri 11 od ukupno 12 kontrola do 6. mjeseca ispitivanja, te je bio veći u skupini liječenoj SIMBRINZOM nego u onoj liječenoj brimonidinom tokom svih 12 kontrola do 6. mjeseca ispitivanja. U vremenskoj tački +2 h (vrijeme koje odgovara vrhu jutarnje efikasnosti) pri primarnoj kontroli efekti u 3. mjesecu, postotak bolesnika s IOP-om nižim od 18 mm Hg iznosio je 68,8% u skupini liječenoj SIMBRINZOM, 42,3% u skupini liječenoj brinzolamidom i 44,0% u onoj liječenoj brimonidinom.

U šestomjesečnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju neinferiornosti u 890 bolesnika s glaukomom otvorenog ugla (uključujući pseudoeksfolijativni i sindrom disperzije pigmenta) i/ili okularnom hipertenzijom u kojih, prema ocjeni ispitivača, nije postignuta dobra kontrola monoterapijom ili su već primali više lijekova za snižavanje IOP-a, i u kojih je srednji dnevni IOP na početku iznosio 26 do 27 mm Hg, neinferiornost SIMBRINZE u poređenju sa brinzolamidom 10 mg/ml + brimonidinom 2 mg/ml primjenjivanim istovremeno, dokazana je pri svim posjetima tokom ispitivanja s obzirom na smanjenje srednjeg dnevnog IOP-a u odnosu na početni (tabela 1).

**Tabela 1. Promjena srednjeg dnevnog IOP-a (mm Hg) u odnosu na početni – Ispitivanje neinferiornosti**

Posjeta	SIMBRINZA Srednja vrijednost <sup>a</sup>	Brinzolamid + brimonidin Srednja vrijednost <sup>a</sup>	Razlika Srednja vrijednost <sup>a</sup> (95% CI)
2. sedmica	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
6. sedmica	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
3. mjesec	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
6. mjesec	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)

<sup>a</sup>Srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata dobivene statističkim modelom koji uzima u obzir ispitivačku lokaciju, početnu vrijednost IOP-a u 9 sati ujutro, i korelaciju dobivenih vrijednosti u svakog bolesnika.

Srednje smanjenje IOP-a u odnosu na početni u svakoj vremenskoj tački pri svakoj posjeti bilo je slično pri primjeni SIMBRINZE ili njenih komponenata primjenjivanih istovremeno (7 do 10 mm Hg). Srednji postotak smanjenja IOP-a u odnosu na početnu vrijednost pri primjeni SIMBRINZE iznosio je 25% do 37%. Postotak bolesnika s IOP-om nižim od 18 mm Hg bio je, pri primjeni SIMBRINZE i brinzolamida + brimonidina sličan pri svakoj posjeti u istoj vremenskoj tački do 6. mjeseca ispitivanja. U vremenskoj tački +2 h (vrijeme koje odgovara vršnoj jutarnjoj efikasnosti) pri primarnoj kontroli efikasnosti u 3. mjesecu, postotak bolesnika s IOP-om nižim od 18 mm Hg iznosio je 71,6% u obje liječene grupe.

#### *Dodatna terapija*

Klinički podaci o dodatnoj primjeni SIMBRINZE uz analoge prostaglandina (engl. *prostaglandin analogues*, PGA) također su pokazali superiorno djelovanje SIMBRINZE + PGA na sniženje IOT-a u poređenju sa samim PGA-om. U ispitivanju CQVJ499A2401, SIMBRINZA + PGA (tj. travoprost, latanoprost ili bimatoprost) pokazali su superiornu djelotvornost sniženja IOT-a u odnosu na početnu vrijednost u poređenju sa vehikulumom + PGA-om nakon 6 sedmica liječenja, sa razlikom između liječenja prema modelu prilagođenom srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost dnevnog IOT-a od -3,44 mmHg (95% CI, -4,2; -2,7; p-vrijednost < 0,001).

Klinički podaci o dodatnoj primjeni SIMBRINZE uz kapi za oči, koje sadrže kombinaciju fiksnih doza travoprosta i timololmaleata također su pokazali superiornu djelotvornost SIMBRINZE + travoprost

timololmaleat kapi za oči na sniženje IOT-a u poređenju sa samim travoprost-timololmaleatom. U ispitivanju CQVJ499A2402, SIMBRINZA + travoprost-timololmaleat kapi za oči pokazali su superiornu djelotvornost sniženja IOT-a u odnosu na početnu vrijednost u poređenju sa vehikulumom + travoprost-timololmaleat kapima za oči nakon 6 sedmica liječenja, sa razlikom između liječenja prema modelu prilagođenom srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost dnevnog IOT-a od -2,15 mmHg (95% CI, -2,8; -1,5; p vrijednost < 0,001).

Sigurnosni profil SIMBRINZE kao dodatne terapije bio je sličan onom zabilježenom kod monoterapije SIMBRINZOM.

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti dodatne terapije nakon 6 sedmica.

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja SIMBRINZE u svim podgrupama pedijatrijske populacije u liječenju glaukoma i okularne hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Brinzolamid se apsorpira kroz rožnicu nakon topikalne primjene u oko. Sastojak se također apsorpira u sistemsku cirkulaciju gdje se čvrsto veže za karboanhidrazu u eritrocitima. Koncentracije u plazmi su vrlo niske. Poluvijek eliminacije iz kompletne krvi je produžen (> 100 dana) kod ljudi zbog vezivanja karboanhidraze u eritrocitima.

Brimonidin se brzo apsorpira u oko nakon topikalne primjene. Kod zečeva, maksimalne koncentracije u oku postignute su za manje od jednog sata u većini slučajeva. Maksimalne koncentracije u krvi kod ljudi su < 1 ng/ml i postignute unutar < 1sata. Nivoi u plazmi opadaju s poluvijekom od otprilike 2-3 sata. Pri hroničnoj primjeni nema nakupljanja.

U topikalnom okularnom kliničkom ispitivanju poređenja sistemske farmakokinetike SIMBRINZE primijenjene dva ili tri puta dnevno i brinzolamida i brimonidina primijenjenih pojedinačno primjenom istog doziranja, farmakokinetika brinzolamida i N-desetilbrinzolamida u stanju dinamičke ravnoteže u kompletnoj krvi bila je slična između kombinovanog lijeka i brinzolamida primijenjenog pojedinačno. Isto tako, farmakokinetika brimonidina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iz kombinovanog lijeka bila je slična onoj zabilježenoj s pojedinačno primijenjenim brimonidinom, sa iznimkom kod grupe koja je liječena SIMBRINZOM dva puta dnevno, kod koje je srednji  $AUC_{0-12 \text{ sati}}$  bio oko 25 % niži nego kod brimonidina primijenjenog pojedinačno dva puta dnevno.

### Distribucija

Ispitivanja na zečevima pokazala su maksimalnu okularnu koncentraciju brinzolamida nakon topikalne primjene u prednjim tkivima oka kao što su rožnica, konjunktiva, očna vodica i šarenica-cilijarno tijelo. Zadržavanje u tkivima oka je produženo zahvaljujući vezanju na karboanhidrazu. Brinzolamid se umjereno veže (oko 60 %) na proteine plazme kod ljudi.

Brimonidin iskazuje afinitet za pigmentirana tkiva oka, posebice šarenica-cilijarno tijelo, zbog svog poznatog svojstva vezanja na melanin. No klinički i neklinički podaci o sigurnosti primjene pokazuju da se dobro podnosi i da je neškodljiv pri hroničnoj primjeni.

## Biotransformacija

Brinzolamid se metabolizira putem jetrenih citohrom P450 izoenzima, posebno CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Glavni metabolit je N-desetilbrinzolamid nakon čega slijede Ndesmetoksipropil i O-desmetilni metaboliti kao i analog N-propilne kiseline koji nastaje oksidacijom N-propilnog bočnog lanca O-desmetilbrinzolamida. Brinzolamid i N-desetilbrinzolamid ne inhibiraju citohrom P450 izozime kod koncentracija najmanje 100 puta većim od maksimalnih sistemskih nivoa.

Brimonidin se opsežno metabolizira jetrenom aldehid oksidazom, a glavni su mu metaboliti 2oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin i 2,3-dioksobrimonidin. Primijećeno je i oksidativno cijepanje imidazolnog prstena u 5-bromo-6-gvanidinokinoksalin.

## Eliminacija

Brinzolamid se prvenstveno eliminira u urin u nepromijenjenom obliku. Kod ljudi, izmjereni brinzolamid i N-desetilbrinzolamid u urinu iznosio je oko 60 %, odnosno 6 % doze. Podaci kod štakora pokazali su određeno izlučivanje u žuč (oko 30 %), prvenstveno u obliku metabolita.

Brimonidin se prvenstveno eliminira u urin u obliku metabolita. Kod štakora i majmuna, nivo metabolita u urinu bila je 60 do 75 % oralne ili intravenozne doze.

## Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika brinzolamida je inherentno nelinearna zbog vezanja na karboanhidrazu u kompletnoj krvi i raznim tkivima, koje se može zasititi. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže ne povećava se na način ovisan o dozi.

Nasuprot tome, farmakokinetika brimonidina je linearna u rasponu kliničkih terapijskih doza.

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

SIMBRINZA je namijenjena lokalnom djelovanju u oku. Procjena izloženosti u ljudskom oku kod efikasnosti doze nije ostvarljiva. Farmakokinetički/farmakodinamički odnos kod ljudi pri sniženju IOP-a nije ustanovljen.

## Ostale posebne populacije

Ispitivanja efekata na dob, rasu, spol, te oštećenja bubrežne i jetrene funkcije na SIMBRINZU nisu provedena. Ispitivanje brinzolamida kod Japanaca u odnosu na druge ispitanike pokazala su da je sistemska farmakokinetika u obje grupe bila slična. Ispitivanje brinzolamida kod ispitanika s oštećenom bubrežnom funkcijom pokazalo je da je sistemska izloženost brinzolamidu i N-desetilbrinzolamidu kod ispitanika sa umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom bila 1,6-2,8 puta veća nego kod onih sa urednom bubrežnom funkcijom. To povećanje supstanci povezanih sa aktivnim supstancama u eritrocitima u stanju dinamičke ravnoteže nije inhibiralo aktivnost eritrocitne karboanhidraze do nivoa koji bi bio povezan sa sistemskim neželjenim reakcijama. No kombinirani lijek se ne preporučuje bolesnicima sa teško oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 ml/min).

$C_{max}$ , AUC i poluvijek eliminacije brimonidina kod starijih osoba (>65 godina starosti) slični su onima u mladih odraslih osoba. Efekti oštećenja bubrežne i jetrene funkcije na sistemska farmakokinetiku brimonidina nisu ispitani. Imajući u vidu malu sistemska izloženost brimonidinu nakon topikalne primjene u oko, očekuje se da promjene izloženosti u plazmi ne bi bile klinički značajne.

## Pedijatrijska populacija

Sistemska farmakokinetika brinzolamida i brimonidina, samih ili u kombinaciji, nije ispitana kod pedijatrijskih bolesnika.

### **5.3 Preklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Brinzolamid

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, i kancerogenosti.

U nekliničkim ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti efekti su primjećeni tek pri izloženosti koja se smatra dovoljno većom od maksimalne izloženosti ljudi, ukazujući na malu važnost za kliničku primjenu. Peroralne doze brinzolamida do 6 mg/kg/dan koje su iskazivale toksičnost kod majke (261 puta veće od preporučene dnevne kliničke doze od 23 µg/kg/dan), nisu uticale na fetalni razvoj zečeva. U štakora je doza od 18 mg/kg/dan (783 puta veća od preporučene dnevne kliničke doze), ali ne i ona od 6 mg/kg/dan, izazvala blago smanjenje osifikacije lobanje i sternebra fetusa. Ti su nalazi bili povezani sa metaboličkom acidozom, uz smanjenje prirasta tjelesne težine majki i smanjenje tjelesne težine fetusa. O dozi ovisno smanjenje tjelesne težine fetusa uočeno je u mladunčadi ženki koje su primale 2 do 18 mg/kg na dan. Tokom laktacije, doza pri kojoj nije bilo efekta na mladunčad iznosila je 5 mg/kg/dan.

#### Brimonidin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

benzalkonijev hlorid  
propilenglikol  
karbomer 974P  
boratna kiselina  
manitol natrijev  
hlorid tiloksapol  
hloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)  
pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

2 godine.

4 sedmice nakon prvog otvaranja.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Okrugla, neprozirna bočica od polietilena niske gustoće volumena 8 ml, sa nastavkom za kapanje od polietilena niske gustoće i bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem koje sadrže 5 ml suspenzije.

Kutija sadrži 1 bočicu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni proizvod treba da se ukloni prema lokalnim pravilima i zahtjevima.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

## **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Novartis Pharma Services AG  
Lichtstrasse 35, Bazel, Švicarska

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

SA Alcon-Couvreur NV,  
Rijksweg 14,  
B-2870 Puurs,  
Belgija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Njemačka

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

## **NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Novartis BA d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Simbrinza kapi za oči, suspenzija, (10 mg/ml + 2 mg/ml), 5ml: 04-07.3-2-11403/19 od 12.11.2020.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

22.05.2024.godine