

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİMBRİNZA 10 mg/ml + 2 mg/ml Göz Damlası, Süspansiyon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 ml süspansiyon;

Brinzolamid 10mg/ml

Brimonidin tartarat 2mg/ml (1.3 mg brimonidin eşdeğeri)

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0.03mg/ml

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, süspansiyon.

Beyaz ila kırık beyaz homojen süspansiyon, pH 6.5 (yaklaşık).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Açık açılı glokom veya göz (oküler) hipertansiyonu olan, monoterapi ile yeterli göz içi basıncı düşüşü sağlanamayan yetişkin hastalarda, göz içi basıncını (GİB) düşürmek amacıyla kullanılmaktadır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yaşlılar dahil yetişkinlerde ,

Önerilen doz etkilenecek olan göze (gözlere) günde iki kere bir damla SİMBRİNZA'dır.

Uygulama şekli:

Oküler (Göz) kullanım içindir.

Kullanmadan önce şişe iyice çalkalanmalıdır.

Kullanıldığında göz kapaklarının kapatılması veya nazolakrimal kanal üzerine 2 dakika boyunca hafifçe bastırılması sistemik emilimi azaltır. Böylelikle sistemik yan etkiler azalabilir ve lokal etki artabilir (bakınız Bölüm 4.4).

Damlalık ucunun ve solüsyonun kirlenmesini önlemek için, şişenin damlalık ucunun göz kapaklarına, gözün etrafına ya da diğer bölgelere değdirilmemesine dikkat edilmelidir. Kullanılmadığı zaman şişe sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır.

SİMBRİNZA intraoküler basıncı azaltmak amacıyla diğer topikal oftalmik tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanılabilir. Eğer birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçların uygulanması arasında en az 5 dakika süre olmalıdır.

Eğer doz unutulursa, sonraki doz planlandığı gibi alınarak tedaviye devam edilmelidir. Doz etkilenen göz(ler)de günde iki kere bir damlayı aşmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

SİMBRİNZA karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır ve dolayısıyla bu popülasyonda kullanımı tavsiye edilmez. (bakınız Bölüm 4.4).

SİMBRİNZA ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dak) ya da hiperkloremik asidozu olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır. SİMBRİNZA brinzolamid bileşeni ve metaboliti ağırlıklı olarak böbreklerden atıldığı için, SİMBRİNZA bu hastalarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

SİMBRİNZA'nın güvenliliği ve etkililiği 2 ila 17 yaş hastalarda belirlenmemiştir ve bu konuda herhangi bir veri bulunmamaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde SİMBRİNZA kullanımı tavsiye edilmez. (bakınız Bölüm 4.4).

SİMBRİNZA güvenlik endişeleri sebebiyle yenidoğanlarda ve 2 yaşından küçük bebeklerde kullanılmamalıdır (bakınız Bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon:

Önerilen doz etkilenmiş olan göze (gözlere) günde iki kere bir damla SİMBRİNZA'dır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye veya sülfonamidlere aşırı duyarlılığı olanlar,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alanlar,
- Noradrenerjik iletiyi etkileyen antidepresan (ör; trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullananlar,
- Ciddi böbrek yetmezliği olanlar,
- Hiperkloremik asidozu olanlar,
- Yenidoğanlar ve 2 yaş altı bebekler.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu tıbbi ürün enjekte edilmemelidir. Hastalar SİMBRİNZA'yı yutmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Oküler etkiler

SİMBRİNZA dar açılı glokomlu hastalar üzerinde araştırılmamıştır ve bu hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

Brinzolamidin korneal endotel fonksiyonu üzerindeki olası rolü korneal bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır (bilhassa düşük endotel hücre sayılı hastalarda). Özellikle, kontakt lens kullanan hastalar üzerinde çalışılmamış olup; karbonik anhidraz inhibitörleri korneal hidrasyonu etkileyebileceğinden ve kontakt lens kullanma korneal riski artırabileceğinden, brinzolamid kullanımı önerildiğinde, bu hastaların dikkatle gözlenmesi tavsiye edilmektedir. Aynı şekilde, *diabetes mellitus*'u veya korneal distrofileri olan hastalar gibi, korneal bozukluğu olan hastalarda, dikkatli bir gözlem tavsiye edilmektedir. SİMBRİNZA dikkatli bir takip ile kontakt lens kullananlarda uygulanabilir (bakınız aşağıdaki 'Benzalkonium klorür' bölümü).

Brimonidin tartarat oküler alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Eğer alerjik reaksiyonlar gözlenirse, tedavi sonlandırılmalıdır. Brimonidin tartarat ile ilgili geç oküler hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiş olup bazı vakalarda bu durum GİB artışı ile ilişkilidir.

SİMBRİNZA ile yapılan tedavinin kesilmesinden sonra potansiyel etkiler çalışılmamıştır; SİMBRİNZA'nın GİB düşürücü etki süresi çalışılmamakla birlikte, brinzolamidin GİB düşürücü etkisinin 5 ila 7 gün boyunca sürmesi beklenir. Brimonidinin GİB-düşürücü etkisi daha uzun olabilir.

Sistemik etkiler

SİMBRİNZA karbonik anhidraz inhibitörü bir sülfonamid olan brinzolamid içerir ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik yoldan emilir. Sülfonamidlere atfedilebilen aynı tip advers reaksiyonlar topikal uygulama ile de görülebilir. Ciddi reaksiyon belirtileri veya hipersensitivite ortaya çıkarsa, ilacın kullanımı kesilmelidir.

Kardiyak bozukluklar

SİMBRİNZA uygulamasını takiben, bazı hastalarda kan basıncında küçük miktarda azalmalar gözlenmiştir. Dolayısıyla, SİMBRİNZA ile birlikte antihipertansif ve/veya kardiyak glikozitler gibi tıbbi ürünler kullanıldığında veya ağır veya stabil olamayan ve kontrol edilemeyen kardiyovasküler hastalığı olanlarda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bakınız Bölüm 4.5)

Depresyon, serebral veya koroner yetmezlik, Raynaud fenomeni, ortostatik hipotansiyon veya tromboanjitis obliterans olan hastalarda SİMBRİNZA dikkatli kullanılmalıdır.

Asit/baz bozuklukları

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz bozuklukları rapor edilmiştir. SİMBRİNZA bir karbonik anhidraz inhibitörü olan brinzolamid içerir ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik olarak emilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörlerine atfedilebilen aynı tip advers reaksiyonlar (mesela asit baz bozuklukları) topikal uygulama ile de görülebilir. (bakınız Bölüm 4.5).

Renal yetmezlik riski olan hastalarda metabolik asidoz riski nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. SİMBRİNZA ciddi böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3).

Hepatik yetmezlik

SİMBRİNZA karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışılmamıştır ve bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bakınız Bölüm 4.2).

Zihinsel uyanıklık

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, yaşlı hastalarda zihinsel uyanıklığı ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren işleri yapabilme yeteneğini bozabilir. SİMBRİNZA sistemik olarak emilmektedir ve bu nedenle topikal uygulamayla bu durum oluşabilir. (bakınız Bölüm 4.7).

Pediyatrik popülasyon

2-17 yaş çocuk ve ergenlerde SİMBRİNZA'nın güvenlik ve etkililiği tespit edilmemiştir. Brimonidin göz damlasının konjenital glokomun tıbbi tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığı durumlarda, brimonidin alan yenidoğanlar ve bebeklerde bilinç kaybı, hipotansiyon, hipotoni, bradikardi, hipotermi, siyanoz ve apne gibi doz aşımı semptomları bildirilmiştir. Dolayısıyla, SİMBRİNZA 2 yaş altı çocuklarda kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3).

Merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etki potansiyelinden ötürü 2 yaş ve üzerindeki çocuklar (özellikle 2-7 yaş grubu) ve/veya 20 kg veya altında olan çocukların bu ilaçla tedavi edilmesi önerilmez. (bakınız Bölüm 4.9).

Benzalkonyum klorür

SİMBRİNZA göz iritasyonuna ve kontakt lensin renginin solmasına neden olabilen benzalkonyum klorür içermektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınılmalıdır. Bu nedenle, kontakt lensler takılı halde iken SİMBRİNZA uygulanmamalıdır ve hastalar lenslerini çıkardıktan sonra SİMBRİNZA uygulamasının ardından kontakt lensi yeniden takmadan önce 15 dakika beklenilmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

Benzalkonyum klorürün punktat keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye yol açabileceği bildirilmiştir. Sık sık veya uzun süreli olarak kullanıldığı hastalarda yakın gözlem gerekmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SİMBRİNZA'nın diğer tıbbi ilaçlarla spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Monoamin oksidaz inhibitör tedavisi alan hastalar ve noradrenerjik iletimi etkileyen antidepresanları (trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullanan hastalarda SİMBRİNZA kontrendikedir.

Trisiklik antidepresanlar SİMBRİNZA'nın oküler hipotansif yanıtını azaltabilir.

CNS depresanları (alkol, barbitüratlar, opiatlar, sedatifler veya anestezikler) ile birlikte kullanıldığında aditif veya güçlendirici etki olasılığı göz önüne alınarak dikkatli olunması önerilir.

SİMBRİNZA uygulamasından sonra dolaşımdaki katekolaminlerin düzeyi ile ilgili veri yoktur. Ancak, dolaşımdaki aminlerin metabolizması ve alımını etkileyebilecek tıbbi ürünleri (klorpromazin, metilfenidat, rezerpin, serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri) kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Alfa adrenerjik agonistler (mesela brimonidin tartarat), bir sınıf olarak, nabız ve kan basıncını azaltabilir. SİMBRİNZA uygulandıktan sonra bazı hastalarda kan basıncında küçük miktarda düşüşler gözlenmiştir. SİMBRİNZA ile birlikte antihipertansifler ve/veya kardiyak glikozidler gibi ilaçlar kullanılırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

Alfa-adrenerjik agonistlerle etkileşebilecek veya bunların etkinliklerine engel olabilecek (izoprenalin ve prazosin gibi adrenerjik reseptör agonist veya antagonistler) sistemik bir ajanla (farmasötik formdan bağımsız olarak) birlikte kullanmaya başlandığında dikkatli olunması tavsiye edilir.

Brinzolamid bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve topikal olarak uygulanmasına rağmen sistemik olarak emilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörleri ile asit-baz bozuklukları rapor edilmiştir. SİMBRİNZA kullanan hastalarda etkileşim potansiyeline dikkat edilmelidir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörü ve topikal brinzolamid kullanan hastalarda karbonik anhidraz inhibisyonunun bilinen sistemik etkileri üzerine aditif etki potansiyeli mevcuttur. SİMBRİNZA ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin birlikte kullanımı önerilmemektedir.

CYP3A4 (başlıca), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9 dahil olmak üzere sitokrom P-450 izoenzimleri brinzolamid metabolizmasından sorumludur. Ketokonazol, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir ve troleandomisin gibi CYP3A4 inhibitörlerinin, brinzolamid metabolizmasını CYP3A4 ile inhibe etmeleri beklenir. CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı verilmesi durumunda dikkat edilmesi önerilmelidir. Ancak, renal eliminasyonun majör yol olmasından dolayı, brinzolamid birikimi olası değildir. Brinzolamid sitokrom P-450 izoenzimlerinin bir inhibitörü değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topikal oküler SİMBRİNZA uygulamasının insan doğurganlığı üzerine herhangi bir etkisi bulunduğu dair veri yoktur.

SİMBRİNZA doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda önerilmez. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda SİMBRİNZA kullanımına dair veri ya yoktur ya da çok kısıtlıdır. Brinzolamid sistemik uygulama sonrasında sıçanlarda teratojeniktir, ancak tavşanlarda böyle bir etki görülmemiştir. Oral brimonidin ile yapılan hayvan deneyleri, üreme toksisitesi açısından direkt zararlı etkilere işaret etmemiştir. Hayvan deneylerinde, brimonidin sınırlı miktarda plasentayı geçmiş ve fetal dolaşıma girmiştir. SİMBRİNZA gebelik döneminde ve doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi

Topikal SİMBRİNZA'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut farmakodinamik/toksikolojik hayvan verileri ile ortaya koyulduğu üzere, oral uygulamayı takiben, minimal seviyede brinzolamid anne sütüne geçmektedir. Brimonidin oral uygulandığında anne sütüne geçmektedir. SİMBRİNZA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Klinik dışı veriler brinzolamid veya brimonidinin fertilite üzerine herhangi bir etkisini göstermemiştir. Topikal oküler SİMBRİNZA uygulamasının insan fertilitesi üzerine herhangi bir etkisi bulunduğu dair veri yoktur.

Üreme yeteneği olan hastalarda kullanımı konusunda kararı hekim değerlendirmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİMBRİNZA araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta dereceli etkiye sahiptir.

SİMBRİNZA araç veya makine kullanımı becerisini etkileyecek şekilde baş dönmesi, yorgunluk ve/veya sersemliğe neden olabilir.

Geçici bulanık görme veya diğer görsel rahatsızlıklar araç ya da makine kullanımını etkileyebilir. Uygulamadan sonra görmede bulanıklık meydana gelmesi durumunda, araç veya makine kullanılmadan önce görme bulanıklığı düzelinceye kadar beklenmelidir.

Oral karbonik anhidraz inhibitörleri, yaşlı hastalarda zihinsel uyanıklığı ve/veya fiziksel koordinasyon gerektiren işleri yapabilme yeteneğini bozabilir. (bakınız Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Günde iki kez SİMBRİNZA dozu ile yapılan klinik çalışmalarda en sık advers reaksiyonlar oküler hiperemi ve oküler alerjik reaksiyonlar olup hastaların yaklaşık %6-7 kadarında gözlenmiştir ve disguzi (uygulama sonrası acı veya alışılmamış bir ağız tadı) hastaların yaklaşık %3 kadarında gözlenmiştir. SİMBRİNZA güvenlik profili her bir bileşenine benzerdir (brinzolamid 10 mg/mL ve brimonidin 2 mg/mL).

Advers reaksiyonların tablolı özeti

Aşağıdaki advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda günde iki kere SİMBRİNZA dozuyla ve ayrıca her bir bileşenin (brinzolamid ve brimonidin) ayrı ayrı uygulandığı klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası sürveyans çalışmalarında bildirilmiştir. Aşağıdaki sırayla sınıflandırılmışlardır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ - $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ - $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ - $<1/1,000$), çok seyrek ($<1/10,000$) veya bilinmiyor (eldeki verilerle hesaplanamıyor). Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan şiddet sırasıyla sunulmuştur.

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyon hastalıkları	Yaygın olmayan: nazofarenjit ² , farenjit ² , sinüzit ² Bilinmiyor: rinit ²
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan: kırmızı kan hücrelerinde azalma ² , kan klorür seviyesi artışı ²
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan: hipersensitivite ³
Psikiyatri hastalıkları	Yaygın olmayan: apati ² , depresyon ^{2,3} , depresif ruh hali ² , insomnia ¹ , libido azalması ² , kabus ² , sinirlilik ²
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın: somnolans ¹ , baş dönmesi ³ , disguzi ¹ Yaygın olmayan: baş ağrısı ¹ , motor disfonksiyon ² , amnezi ² , bellek bozukluğu ² , parestezi ² Çok seyrek: senkop ³ Bilinmiyor: tremor ² , hipoestezi ² , aguzi ²
Göz hastalıkları	Yaygın: göz alerjisi ¹ , keratit ¹ , göz ağrısı ¹ , oküler rahatsızlık ¹ , bulanık görme ¹ , anormal görme ³ , oküler hiperemi ¹ , konjonktival solukluk ³ Yaygın olmayan: korneal erozyon ¹ , korneal ödem ² , blefarit ¹ , korneal depozitler (keratik presipitat ¹ , konjonktival bozukluk (papillalar) ¹ , fotofobia ¹ , fotopsi ² , gözde şişme ² , göz kapağında ödem ¹ , konjonktival ödem ¹ , gözde kuruluk ¹ , gözde akıntı ¹ , görsel keskinlik azalması ² , lakrimasyon artışı ¹ , ptergium ² , gözkapagında eritem ¹ , meibomianitis ² , diplopi ² , parlama ² , gözde hipoestezi ² , skleral pigmentasyon ² , subkonjonktival kist ² , anormal göz algısı ¹ , astenopia ¹ Çok seyrek: uveitis ³ , miyozis ³ Bilinmiyor: görme bozuklukları ² , madarosis ²
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan: vertigo ¹ , tinitus ²
Kardiyak sistem hastalıkları	Yaygın olmayan: kardiyo-respiratuvar distress ² , anjina pektoris ² , aritmi ³ , çarpıntı ^{2,3} , düzensiz kalp hızı ² , bradikardi ^{2,3} , taşikardi ³
Vasküler sistem hastalıkları	Yaygın olmayan: hipotansiyon ¹ Çok seyrek: hipertansiyon ³
Solunum, göğüs ve mediastinal sistem hastalıkları	Yaygın olmayan: dispne ² , bronşiyal hiperaktivite ² , faringolaringeal ağrı ² , boğazda kuruluk ¹ , öksürük ² , epistaksis ² , üst solunum yolunda konjesyon ² , nazal konjesyon ¹ , rinore ² , boğazda tahriş ² , burunda kuruluk ¹ , postnazal akıntı ¹ , horlama ² Bilinmiyor: astım ²
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Yaygın: ağız kuruluğu ¹ Yaygın olmayan: dispepsi ¹ , özofajit ² , abdominal rahatsızlık ¹ , ishal ² , kusma ² , bulantı ² , bağırsak hareketlerinde artış ² , flatulans ² , oral hipoestezi ² , oral parestezi ¹
Hepato-bilier sistem hastalıkları	Bilinmiyor: anormal karaciğer fonksiyon testleri ²

Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyonlar
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Yaygın olmayan: kontakt dermatit ¹ , ürtiker ² , döküntü ² , makülopapüler döküntü ² , genel kaşıntı ² , alopesi ² , deride sertleşme ² Bilinmiyor: yüzde ödem ³ , dermatit ^{2,3} , eritem ^{2,3}
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan: sırt ağrısı ² , kas spazmları ² , kas ağrısı ² Bilinmiyor: artalji ² , ekstremitelerde ağrı ²
Böbrek ve üriner sistem hastalıkları	Yaygın olmayan: renal ağrı ² Bilinmiyor: pollaküri ²
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan: erektil disfonksiyon ²
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın olmayan: ağrı ² , göğüste rahatsızlık ² , anormal hissetme ² , sinirlilik ² , huzursuzluk ² , ilaç kalıntısı ¹ Bilinmiyor: göğüs ağrısı ² , periferik ödem ^{2,3}

¹ SİMBRİNZA ile gözlenen advers reaksiyon

² Brinzolamid monoterapisi ile gözlenen ilave advers reaksiyon

³ Brimonidin monoterapisi ile gözlenen ilave advers reaksiyon

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Disguzi, SİMBRİNZA kullanımı ile ilişkilendirilen, en yaygın ortaya çıkan sistemik advers reaksiyondur (%3.4). Göz damlasının nazolakrimal kanal yoluyla nazofarenksten geçmesiyle oluşması muhtemeldir ve büyük ölçüde SİMBRİNZA'nın brinzolamid bileşeninden kaynaklanır. Nazolakrimal tıkama veya ilaç damlatıldıktan sonra göz kapağının hafifçe kapatılması bu etkinin gelişimini azaltmaya yardımcı olabilir (bakınız Bölüm 4.2).

SİMBRİNZA karbonik anhidrazın bir sülfonamid inhibitörü olan ve sistemik olarak emilen brinzolamid içerir. Gastrointestinal, sinir sistemi, hematolojik, renal ve metabolik etkiler genellikle sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilişkilendirilir. Oral karbonik anhidraz inhibitörlerine atfedilen aynı tipteki advers reaksiyonlar topikal uygulama ile ortaya çıkabilir.

Genellikle SİMBRİNZA'nın brimonidin bileşeninden kaynaklanan advers reaksiyonlar oküler alerjik tip reaksiyonlar, halsizlik ve/veya sersemlik ve ağız kuruluğudur. Brimonidin kullanımı kan basıncında minimal azalmaya yol açabilir. SİMBRİNZA dozu uygulanan bazı hastalarda, brimonidin monoterapisinde gözlenene benzer kan basıncında azalma ortaya çıkabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Bu tıbbi ürüne ait şüpheli advers reaksiyonlarının bildirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bildirim yapılması, tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu EK V'deki ulusal bildirim sistemiyle bildirmeleri gerekmektedir.

4.9 Doz aşımı

Eğer SİMBRİNZA ile doz aşımı olursa, tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Hastanın hava yolları açık tutulmalıdır.

SİMBRİNZA'nın brinzolamid bileşenine bağlı, elektrolit dengesizliği, asidoz gelişmesi ve olası santral sinir sistemi etkileri görülebilir. Serum elektrolit seviyeleri (özellikle potasyum) ve kan pH değerleri takip edilmelidir.

Yetişkinlerde SİMBRİNZA brimonidin bileşeninin kazara yutulmasıyla ilgili çok sınırlı veri mevcuttur. Günümüze kadar raporlanan tek advers olay hipotansiyondur. Hipotansiyon epizodunu takiben posthipotansif hipertansiyon rapor edilmiştir.

Diğer alfa2-agonistlerin oral doz aşımında hipotansiyon, asteni, kusma, letarji, sedasyon, bradikardi, aritmi, miyozis, apne, hipotoni, hipotermi, solunum depresyonu ve nöbetler gibi semptomlar bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

SİMBRİNZA'nın brimonidin bileşeninin çocuklar tarafından kazara alınmasını takiben ortaya çıkan ciddi advers etkiler bildirilmiştir. Bu olgularda, CNS depresyonu semptomları, tipik geçici koma veya düşük bilinç düzeyi, letarji, somnolans, hipotoni, bradikardi, hipotermi, solukluk, solunum depresyonu ve apne ortaya çıkmıştır ve yoğun bakım ünitesine yatış gerekli olmuştur (endike olduğunda entübasyonla birlikte). Bütün olguların genellikle 6-24 saat içinde tam olarak iyileştiği bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojik, Antiglokom ilaçlar ve miyotikler
ATC kodu:S01EC54

Etki mekanizması

SİMBRİNZA iki etkin madde içermektedir: brinzolamid ve brimonidin tartarat. Bu iki bileşen gözde siliyer süreçlerde aköz hümör oluşumunu baskılayarak açık açılı glokom (OAG) ve oküler hipertansiyon (OHT) hastalarında göz içi basıncını (GİB) düşürürler. Bu iki bileşen (brinzolamid ve brimonidin) aköz hümör sekresyonunu azaltarak yükselmiş GİB'i düşürmekle birlikte değişik mekanizmalar aracılığıyla bu etkiyi gösterirler.

Brinzolamid, siliyer epitelde karbonik anhidraz enzimini (CA-II) inhibe ederek etki göstermekte, böylelikle bikarbonat iyonlarının yapımının azalmasıyla beraber siliyer epitelden sodyum ve sıvı geçişi ve sonuç olarak aköz hümör oluşumu azalmaktadır. Alfa 2 adrenerejik agonisti olan brimonidin, adenilat siklaz enzimini inhibe ederek, aköz hümörün cAMP bağımlı oluşumunu baskılar. Ayrıca, brimonidin uygulaması uveoskleral akışı artırır.

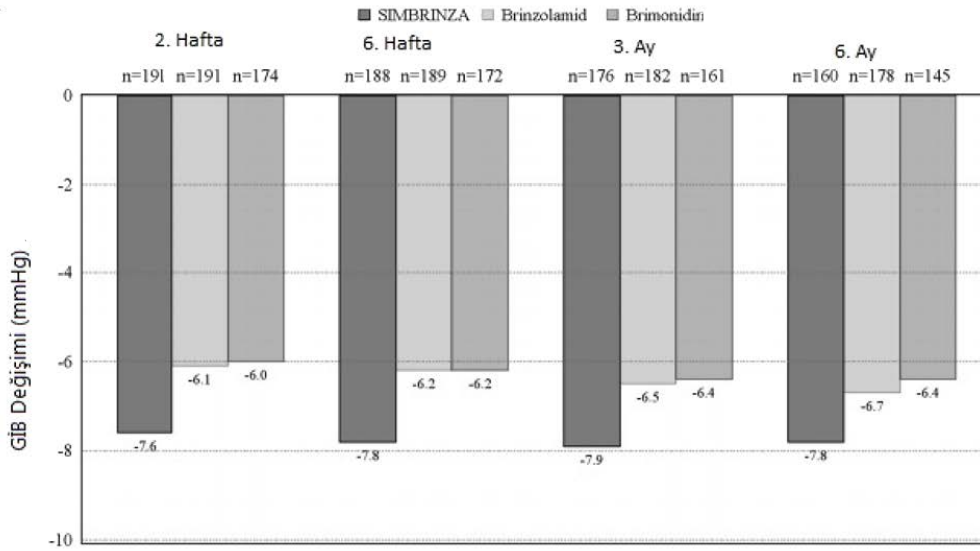
Farmakodinamik etkiler

Klinik etkinlik ve güvenlik

6-aylık, kontrollü, bileşenlerin katkısı klinik çalışmasında açık açılı glomu (psödoeksfoliyasyon veya pigment dispersiyon bileşeni dahil) ve/veya oküler hipertansiyonu olan 560 hasta, araştırmacının kararına göre, monoterapiyle yeterince kontrol altına

alınmadığında veya halihazırda GİB düşürücü birden fazla ilaç kullanıyorsa, ortalama başlangıç diurnal GİB 26 mmHg iken, SİMBRİNZA'nın ortalama diurnal GİB düşürücü etkisi yaklaşık 8 mmHg idi. Çalışma boyunca tüm vizitlerde, günde iki kez brinzolamid 10 mg/ml veya brimonidin 2 mg/ml ile karşılaştırıldığında, SİMBRİNZA ile gözlenen ortalama diurnal GİB azalmaları istatistiksel olarak daha fazlaydı (Şekil 1).

Şekil 1. Başlangıçtan itibaren ortalama^a Diurnal (9 AM, +2 saat, +7 saat) GİB değişimi (mmHg)-Bileşenlerin katkısı çalışması



^a Çalışma bölgesinde istatistiksel modelden türetilen en küçük kareler ortalamaları, 9 AM başlangıç GİB stratum ve hasta içinde korele GİB ölçümleri. Tüm tedavi farklılıkları (SİMBRİNZA ile her bir bileşenin karşılaştırmasında) istatistiksel olarak anlamlı derecedeydi: p=0.0001 veya daha az.

Ortalama GİB azalmaları başlangıca kıyasla her vizitte her zaman noktasında brinzolamid (5 - 7 mmHg) veya brimonidin (4 - 7 mmHg) monoterapilerine kıyasla SİMBRİNZA (6 - 9 mmHg) ile daha fazlaydı. Başlangıca kıyasla ortalama % GİB azalmaları SİMBRİNZA ile % 23 – 34 arasındaydı. GİB ölçümleri 18 mmHg altında olan hasta yüzdeleri 6. aydan itibaren 12 ölçümün 9 tanesinde Brinzolamid grubuna kıyasla SİMBRİNZA grubunda daha yüksekti ve 6. aydan itibaren 12 ölçümün 12 tanesinde Brimonidin grubuna kıyasla SİMBRİNZA grubunda daha yüksekti. + 2 saat zaman noktasında (sabah etkinlik pikine karşılık gelen zaman) birincil etkinlik vizit için 3.ayda, GİB ölçümleri 18 mmHg altında olan hasta yüzdeleri SİMBRİNZA grubunda %61.7, Brinzolamid grubunda %40.1 ve Brimonidin grubunda %40.0 idi.

6-aylık, kontrollü, non-inferiyorite klinik çalışmasında, açık açılı glokomu (psödoeksfolyasyon veya pigment dispersiyon bileşeni dahil) ve/veya oküler hipertansiyonu olan 890 hasta, araştırmacının kararına göre, monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamadığında veya halihazırda GİB düşürücü birden fazla ilaç kullanıyorsa, ortalama başlangıç diurnal GİB 26 -27 mmHg iken, başlangıca göre ortalama diurnal GİB azalması açısından SİMBRİNZA'nın brinzolamid 10 mg/mL + brimonidin 2 mg/mL eşzamanlı uygulamasına non-inferiyoritesi çalışma boyunca tüm vizitlerde gösterilmiştir. (Tablo 1).

Tablo 1. Başlangıçtan itibaren ortalama Diurnal GİB (mmHg) değişimlerin karşılaştırması– Non-inferiyorite çalışması

Vizit	SİMBRİNZA Ortalama ^a	Brinzolamid + Brimonidine Ortalama ^a	Fark Ortalama ^a (%95 CI)
2. Hafta	-8.4 (n=394)	-8.4 (n=384)	-0.0 (-0.4, 0.3)
6. hafta	-8.5 (n=384)	-8.4 (n=377)	-0.1 (-0.4, 0.2)
3. Ay	-8.5 (n=384)	-8.3 (n=373)	-0.1 (-0.5, 0.2)
6. Ay	-8.1 (n=346)	-8.2 (n=330)	0.1 (-0.3, 0.4)

^a Çalışma bölgesinde istatistiksel modelden türetilen en küçük kareler ortalamaları, 9 AM başlangıç GİB stratum ve hasta içinde korele GİB ölçümleri.

Ortalama GİB azalmaları başlangıca kıyasla her vizitte her zaman noktasında SİMBRİNZA ve aynı anda uygulanan iki bileşen ile birbirine benzerdi (7 - 10 mmHg). Başlangıca kıyasla ortalama yüzde GİB azalmaları SİMBRİNZA ile %25 – 37 arasındaydı. GİB ölçümleri 18 mmHg altında olan hasta yüzdeleri 6. aydan itibaren tüm çalışma vizitlerinde aynı zaman noktası için SİMBRİNZA ve Brinzolamid + Brimonidin gruplarında benzerdi. + 2 saat zaman noktasında (sabah etkinlik pikine karşılık gelen zamanı) birincil etkinlik vizit için 3.ayda, GİB ölçümleri 18 mmHg altında olan hasta yüzdeleri SİMBRİNZA grubunda %65.6, Brinzolamid + Brimonidin grubunda %63.7 idi.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde SİMBRİNZA ile glokom ve oküler hipertansiyon tedavisi çalışmalarının bulgularının sunulması zorunluğundan feragat etmiştir. (bakınız Bölüm 4.2 pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Brinzolamid topikal oküler uygulamayı takiben korneadan emilir. Madde sistemik dolaşıma geçerek kırmızı kan hücrelerinde (KKH) güçlü bir şekilde karbonik anhidraza bağlanır. Plazma konsantrasyonları çok düşüktür. Tam kan eliminasyon yarı ömrü, KKH karbonik anhidraz bağlanmasından ötürü insanlarda uzundur (>100 gün).

İnsanda göze topikal uygulamayı takiben, brimonidin hızla emilir. Tavşanlarda maksimum oküler konsantrasyonlara çoğu vakada bir saatten daha az sürede erişilir. Maksimum insan plazma konsantrasyonları < 1 ng/mL olarak bulunmuştur ve < 1 saatte bu seviyeye erişilir. Plazma seviyeleri yaklaşık 2-3 saatlik yarı ömürle azalır. Kronik uygulama sırasında birikimi olmaz.

Günde iki veya üç kez SİMBRİNZA uygulamasının sistemik farmakokinetiğini aynı pozolojiyle uygulanan brinzolamid ve brimonidin monoterapileriyle karşılaştıran topikal oküler klinik çalışmada, kararlı durum tam kan brinzolamid ve N-desetilbrinzolamid farmakokinetikleri kombinasyon ürünü ve brinzolamid monoterapisi için benzerdi. Aynı şekilde, kombinasyondaki brimonidin kararlı durum plazma farmakokinetiği, günde iki kez SİMBRİNZA grubu dışında brimonidin monoterapisine benzerdi. Bu grupta ortalama EAA₀₋₁₂ saat, günde iki kez brimonidin monoterapisine kıyasla yaklaşık % 25 daha düşüktü.

Dağılım:

Tavşan çalışmalarına göre topikal uygulamanın ardından maksimum brinzolamid oküler konsantrasyonları kornea, konjonktiva, aköz hümör ve iris-siliyer cisim gibi ön dokulardadır. Oküler dokulardaki birikim karbonik anhidraz bağlaması nedeniyle uzundur. Brinzolamidin insan plazma proteinlerine bağlanması orta derecelidir (yaklaşık %60).

Brimonidin bilinen melanin bağlama özelliklerinden ötürü pigmentli oküler dokular, özellikle iris-siliyer cisim için affinite gösterir. Bununla birlikte, klinik ve klinik dışı güvenlik verileri kronik uygulamada iyi tolere edildiğini ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Brinzolamid hepatik sitokrom P450 izoenzimleriyle özellikle CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9 ile metabolize olmaktadır. Ana metaboliti N-desetilbrinzolamiddir ve bunu N-desmetoksipropil ve O-desmetil metabolitlerinin yanı sıra O-desmetil brinzolamidin N-propil yan zincirinin oksidasyonu ile oluşan N-propiyonik asit analogu takip eder. Brinzolamid ve N-desetilbrinzolamid maksimum sistemik seviyelerinin en az 100 misli konsantrasyonlara dek sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmezler.

Brimonidin hepatik aldehit oksidazla kapsamlı bir biçimde metabolize edilir ve majör metabolitler 2-oksobrimonidin, 3-oksobrimonidin ve 2,3-dioksibrimonidin oluşur. İmidazolin halkasının 5-bromo-6-guanidinoquinoksaline oksidatif ayrılması gözlenmiştir.

Eliminasyon :

Brinzolamid esas olarak idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda, üriner brinzolamid ve N-desetilbrinzolamid sırasıyla dozun %60 ve %6'sından sorumludur. Sıçan verileri biraz biliyer atılım göstermektedir (%30 kadar, öncelikle metabolitler olarak).

Brimonidin esas olarak idrarla metabolitler olarak atılır. Sıçanlarda ve maymunlarda üriner metabolitler oral veya intravenöz dozların %60-75 kadarından sorumludur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Brinzolamid farmakokinetiği tam kanda ve çeşitli dokularda karbonik anhidraza doygun şekilde bağlandığından doğası gereği doğrusal değildir. Kararlı durum maruziyeti dozla orantılı şekilde artmamaktadır.

Tam aksine, brimonidin klinik terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik sergilemektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

SİMBRİNZA gözde lokal etki yaratmak için kullanılmaktadır. Etkili dozlarda insan oküler maruziyetinin değerlendirilmesi olası değildir. GİB düşürme açısından insanlarda farmakokinetik/farmakodinamik ilişkisi saptanmamıştır.

Diğer özel popülasyonlar

SİMBRİNZA ile yaş, ırk, renal ve hepatik yetmezliğin etkilerini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmamıştır. Japonlarla Japon olmayanları karşılaştıran bir brinzolamid çalışması her iki grupta benzer sistemik farmakokinetik göstermiştir. Renal yetmezliği olan gönüllülerde yapılan brinzolamid çalışmasına göre, normal ve orta derecede böbrek bozukluğu olan gönüllülerde brinzolamid ve N-desetilbrinzolamid sistemik maruziyetinde 1.6- ile 2.8 kat artış olmuştur.

Maddeyle alakalı materyalin kararlı durum RBC konsantrasyonlarındaki bu artış RBC karbonik anhidraz aktivitesini sistemik yan etkilere yol açan seviyelere dek inhibe etmemiştir. Bununla birlikte, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dakika).olanlara kombinasyon ürünü önerilmemektedir.

Brimonidinin C_{max}, AUC ve eliminasyon yarı ömrü 65 yaş üzerindeki kişilerde ve genç yetişkinlerde benzerdir. Renal ve hepatik yetmezliğin brimonidinin sistemik farmakokinetiği üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Topikal oküler uygulamayı takiben brimonidinin sistemik maruziyeti düşük olduğundan, plazma maruziyetindeki değişikliklerin klinik öneminin olması beklenmemektedir.

Pediyatrik Popülasyon:

Pediyatrik hastalarda brinzolamid ve brimonidinin tek başına veya kombinasyon halinde sistemik farmakokinetiği çalışılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Brinzolamid

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisite, karsinojenik potansiyel ve genotoksisite çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre brinzolamid, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

Klinik dışı üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarındaki etkiler sadece maksimum insan maruziyetini aşan dozdaki maruziyetlerde gözlenmiştir, dolayısıyla bunların klinik kullanımda önemi çok azdır. Tavşanlarda, oral, maternal toksik 6 mg/kg/gün brinzolamid dozları (önerilen günlük klinik doz 23 µg/kg/günün 261 misli) fetal gelişim üzerinde etkiye yol açmamıştır. Sıçanlarda 18 mg/kg/gün dozlar (önerilen günlük klinik dozun 783 misli) fetüslerde kafatası ve sternebra ossifikasyonlarını biraz azaltmıştır ama 6 mg/kg/gün ile böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu bulgular metabolik asidoz ile ilişkilidir, annelerde kilo alımı ve fetal ağırlık azalmıştır. Fetal ağırlıkta dozla ilişkili azalmalar 2 - 18 mg/kg/gün verilen annelerin yavrularında gözlenmiştir. Emzirme sırasında, yavrulardaki herhangi bir advers etkinin gözlenmediği seviye 5 mg/kg/gündür.

Brimonidin

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre brimonidin, insanlar için özel bir tehlike oluşturmaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Propilen glikol
Karbomer 974P
Borik asit
Mannitol
Sodyum klorür
Tiloksapol
Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

İlk açılmasından sonra 4 hafta.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Açıldıktan sonra 25 °C' nin altında tutularak 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

LDPE damlalık ucu ve beyaz polipropilen vidalı kapak (Drop-Tainer) ile 8 mL yuvarlak opak düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) şişe içinde 5 mL süspansiyon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık\Beykoz\İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/138

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ