

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СІМБРИНЗА®

(SIMBRINZA®)

Склад:

діючі речовини: 1 мл суспензії містить бринзоламід 10 мг та бримонідину тартрату 2 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, пропіленгліколь, карбомер 974Р, кислота борна, маніт (Е 421), натрію хлорид, тилоксапол, кислота хлористоводнева та/або натрію гідроксид (для регулювання рН), вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідна суспензія білого або майже білого кольору, рН 6,5 (приблизно).

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Антиглаукомні препарати та міотичні засоби. Інгібітори карбоангідази.

Код АТХ S01E C54.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Препарат Сімбринза® містить два активні компоненти: бринзоламід та бримонідину тартрат. Ці два компоненти знижують внутрішньоочний тиск (ВОТ) у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою (ВКГ) та підвищеним очним тиском (ПОТ) шляхом пригнічення продукування внутрішньоочної рідини, хоча механізм їхньої дії різний.

Бринзоламід діє шляхом пригнічення ферменту карбоангідази (CA-II) у циліарному відрізку ока, зменшуючи утворення іонів бікарбонату з подальшим зниженням транспортування натрію та рідини через циліарний відрізок, що призводить до зменшення вироблення внутрішньоочної рідини. Бримонідин, альфа-2-адренергічний агоніст, пригнічує утворення аденілатциклази та вироблення внутрішньоочної рідини, яке обумовлено цАМФ. Крім того, застосування бримонідину призводить до поліпшення увеосклерального відтоку внутрішньоочної рідини.

Фармакодинамічна дія

Клінічна ефективність та безпека

Середньодобові показники зниження ВОТ при застосуванні препарату Сімбринза® 2 рази на день становили 8 мм рт. ст. у ході 6-місячного контрольованого клінічного дослідження механізму розподілення компонентів, у якому брали участь 560 пацієнтів з відкритокутовою глаукомою (включаючи псевдоексfolіативну або синдром диспергування пігменту) та/або очною гіпертензією, у яких, на думку дослідника, недостатньо контролювався ВОТ при застосуванні монотерапії або декількох лікарських засобів для зниження ВОТ та які мали середньодобові вихідні показники ВОТ 26 мм рт. ст. У всіх пацієнтів під час контрольних обстежень протягом дослідження спостерігалось статистично більш значне зниження середнього добового ВОТ при застосуванні препарату Сімбринза® порівняно з таким при застосуванні бринзоламідю у дозі 10 мг/мл або бримонідину 2 мг/мл 2 рази на день (див. рисунок нижче).



Тиждень 6

Місяць 3

Місяць 6



Зміна середніх^a добових показників ВОТ порівняно з вихідними показниками (09:00, 2 години, 7 годин) (мм рт. ст.) – дослідження механізму розподілу компонентів

^a Середньоквадратичні значення, отримані зі статистичної моделі, що включає в себе клініку, де проводилося дослідження, вихідний показник ВОТ о 9:00 та корельовані показники ВОТ у одного пацієнта.

Всі відмінності у лікуванні (Сімбринза® порівняно з окремими компонентами) були статистично значимими з $p = 0,0001$ або менше.

Середні зниження ВОР порівняно з вихідними показниками при кожному контрольному обстеженні пацієнтів, яким застосовували препарат Сімбринза[®], були вищими (6–9 мм рт. ст.), ніж під час монотерапії бринзоламідом (5–7 мм рт. ст.) або бримонідином (4–7 мм рт. ст.). Середні показники зниження ВОР у відсотках після застосування препарату Сімбринза[®] становили 23–34 %. Відсоток пацієнтів, у яких ВОР становив менше 18 мм рт. ст., був більшим у групі, де застосовували препарат Сімбринза[®], порівняно з групою пацієнтів, яким застосовували бринзоламід, під час 11-ти з 12-ти обстежень упродовж 6-ти місяців та більшим, ніж у групі пацієнтів, яким застосовували бримонідин, під час усіх 12 контрольних обстежень протягом 6-го місяця. На 3-му місяці дослідження частка пацієнтів, у яких ВОР був менше 18 мм рт. ст., становила 68,8 % у групі, де застосовували препарат Сімбринза[®], 42,3 % – у групі пацієнтів, яким застосовували бринзоламід, та 44,0 % – у групі пацієнтів, яким застосовували бримонідин, у часовій точці 2 години (час, що відповідає піку ранкової ефективності) при перевірці первинної ефективності.

У ході контрольованого 6-місячного клінічного дослідження ефективності, до якого було залучено 890 пацієнтів з відкритокутовою глаукомою (включаючи псевдоексfolіативну або синдром диспергування пігменту) та/або очною гіпертензією, у яких, на думку дослідника, недостатньо контролювався ВОР при монотерапії або у разі застосування декількох лікарських засобів для зниження ВОР та які мали середньодобові вихідні показники ВОР 26–27 мм рт. ст. під час всіх контрольних візитів протягом дослідження, спостерігали відповідну ефективність препарату Сімбринза[®] порівняно з одночасним застосуванням бринзоламідру 10 мг/мл бримонідину 2 мг/мл (табл.1).

Таблиця 1

Порівняння зміни середньодобових показників ВОР (мм рт. ст.) з вихідними показниками – дослідження відповідної ефективності

Контрольний візит	Сімбринза [®] , середнє значення ^a	Бринзоламід бримонідин, середнє значення ^a	Різниця, середнє значення ^a (95 % ДІ)
Гиждень 2	-8,4 (n = 394)	-8,4(n = 384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
Гиждень 6	-8,5 (n = 384)	-8,4(n = 377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
Місяць 3	-8,5 (n = 384)	-8,3(n = 373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Місяць 6	-8,1 (n = 346)	-8,2(n = 330)	0,1 (-0,3, 0,4)

^a Середньоквадратичні значення, отримані зі статистичної моделі, що включає в себе клініку, де проводилося дослідження, вихідний показник ВОР о 9:00 та корельовані показники ВОР у одного пацієнта.

При кожному контрольному обстеженні у пацієнтів, яким застосовували препарат Сімбринза[®] або супутньо окремі його компоненти, середні показники зниження ВОР порівняно з вихідними значеннями, виявилися подібними (7–10 мм рт. ст.). Середні показники зниження ВОР після застосування препарату Сімбринза[®] знаходились у діапазоні від 25 до 37 %. Під час дослідження протягом усіх контрольних обстежень відсоток пацієнтів, у яких ВОР становив менше 18 мм рт. ст., був подібним у групі пацієнтів, яким застосовували препарат Сімбринза[®], та у тих, кому застосовували бримонідин та бринзоламід, у тих самих часових точках протягом 6-ти місяців дослідження. На 3-му місяці дослідження відсоток пацієнтів, у яких ВОР було

менше 18 мм рт. ст., становив 71,6 % у обох групах у часовій точці 2 години (час, що відповідає піку ранкової ефективності) при перевірці первинної ефективності.

Застосування дітям

Європейське агентство з медичних продуктів не вимагає виконання зобов'язань надавати результати досліджень препарату Сімбринза® у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку при лікуванні глаукоми та очної гіпертензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо інформації про застосування дітям).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після місцевого застосування в око бринзоламід абсорбується крізь рогівку. Він також всмоктується у системний кровотік, де в еритроцитах міцно зв'язується з карбоангідразою. Концентрація цього компонента у плазмі крові дуже низька. Період напіввиведення у людини триває довше (більше 100 днів) через зв'язування з карбоангідразою в еритроцитах.

Бримонідин швидко абсорбується в око після місцевого застосування. У кролів максимальна концентрація речовини в оці у більшості випадків досягалася менше ніж за 1 годину після застосування. Максимальна концентрація у плазмі крові людини становить < 1 нг/мл та досягається протягом < 1 год. Рівень речовини у плазмі зменшується протягом періоду напіввиведення, що становить приблизно 2-3 години. При тривалому застосуванні речовина не накопичується в організмі.

У результаті клінічного дослідження місцевого застосування в око, де порівнювали системну фармакокінетичну дію препарату Сімбринза® у дозуванні 2 або 3 рази на день та окрему дію бринзоламід у тому ж режимі дозування, рівноважна концентрація бринзоламід у цільній крові та фармакокінетика N-дезетилбринзоламід були подібними як при застосуванні комбінованого препарату, так і при застосуванні бринзоламід окремо. Так само, фармакокінетика рівноважної концентрації бримонідину у плазмі при застосуванні комбінованого препарату була подібна до такої, що спостерігалася при застосуванні бримонідину окремо, за винятком групи пацієнтів, де застосовували препарат Сімбринза® 2 рази на день, у якій $AUC_{0-12 \text{ годин}}$ була приблизно на 25 % менша, ніж при застосуванні бримонідину 2 рази на день окремо.

Розподіл

Результати досліджень у кролів показали, що максимальна концентрація бринзоламід у оці після місцевого застосування спостерігається у тканинах передньої частини ока, таких як рогівка, кон'юнктива, внутрішньоочна рідина, райдужна оболонка та циліарне тіло. Утримування речовини у тканинах ока є тривалим через зв'язування з карбоангідразою. Бринзоламід помірно зв'язується з білками плазми крові людини (близько 60 %).

Бримонідин демонструє афінність до пігментних структур ока, особливо до райдужної оболонки та циліарного тіла, завдяки відомим властивостям зв'язуватися з меланіном. Однак дані клінічних та доклінічних досліджень щодо безпеки застосування підтвердили, що бримонідин добре переноситься та є безпечним при тривалому застосуванні.

Біотрансформація

Бринзоламід метаболізується в печінці за допомогою ізоферментів цитохрому P 450, зокрема

CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9. Первинним метаболітом є N-дезетилбринзоламід, наступні продукти метаболізму – N-дезметоксипропіл та O-дезметил, а також аналог N-пропіонової кислоти, яка утворюється при окисленні N-пропілової бічної ланки O-дезметилбринзоламід. Бринзоламід та N-дезетилбринзоламід у концентрації, що у 100 разів перевищує максимальний рівень у системному кровотоці, не пригнічують ізоферменти цитохрому P 450.

Бримонідин активно метаболізується за допомогою альдегідоксидази з утворенням 2-оксобримонідину, 3-оксобримонідину та 2,3-діоксобримонідину (основні метаболіти). Також спостерігається окислювальне розчеплення імідазольного кільця до 5-бромо-6-гуанідино-хіноксаліну.

Виведення

Бринзоламід виводиться переважно із сечею у незміненому вигляді. У людини кількість бринзоламід та N-дезетилбринзоламід, що виводиться з сечею, становить 60 % та 6 % від дози відповідно. Дослідження на щурах демонструють також, що невелика кількість (приблизно 30 %) виводиться з жовчю, переважно у вигляді метаболітів.

Бримонідин виводиться переважно із сечею у вигляді метаболітів. У щурів та мавп частина метаболітів, що виводяться із сечею, становить 60–75 % дози при пероральному або внутрішньовенному введенні.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика бринзоламід є нелінійною через насичене зв'язування з карбоангідразою у крові та різних тканинах. Рівноважна концентрація речовини не збільшується пропорційно до збільшення дози. І навпаки, бримонідин демонструє лінійну фармакокінетику в межах терапевтичного діапазону дозування.

Співвідношення фармакокінетичних/фармакодинамічних властивостей

Препарат Сімбринза® призначений для місцевого застосування в око. Оцінити вплив на око людини при застосуванні ефективних доз неможливо. Співвідношення фармакокінетичних/фармакодинамічних властивостей у людини з метою зниження ВОТ не встановлювалося.

Застосування окремим групам пацієнтів

Досліджень дії препарату Сімбринза® залежно від віку, раси, а також при порушенні функції нирок та печінки не проводилось. Результати дослідження застосування бринзоламід японцям порівняно з представниками інших національностей продемонстрували подібні фармакокінетичні властивості в обох групах пацієнтів. Дослідження бринзоламід за участю пацієнтів з порушенням функції нирок продемонстрували 1,6–2,8-кратне підвищення системного впливу бринзоламід та N-дезетилбринзоламід у пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня порівняно з впливом у пацієнтів з нормально функціонуючими нирками. Таке підвищення рівноважної концентрації в еритроцитах речовин, пов'язаних з бринзоламідом, не пригнічувало активність карбоангідрази в еритроцитах до рівнів, що асоціюються з виникненням побічних ефектів системного характеру. Однак комбінований препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

$C_{\text{макс}}$, AUC та період напіввиведення бримонідину є подібними у пацієнтів літнього (> 65 років)

та молодого віку. Вплив порушення функції нирок та печінки на фармакокінетичні властивості системного характеру бримонідину не оцінювали. Зважаючи на низьку системну дію бримонідину після місцевого застосування в око, очікується, що зміни у плазмі не будуть клінічно значимі.

Застосування дітям

Фармакокінетичні властивості системного характеру бринзоламідру та бримонідину при застосуванні дітям окремо або у комбінації не досліджувалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, у яких монотерапія не призвела до достатнього зниження внутрішньоочного тиску.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Підвищена чутливість до сульфонамідів (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування інгібіторів моноаміноксидази (МАО) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування антидепресантів, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад трициклічних антидепресантів та міансерину) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функцій нирок тяжкого ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіперхлоремічний ацидоз.

Дитячий вік до 2 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень взаємодії препарату Сімбринза® з іншими лікарськими засобами не проводили.

Препарат Сімбринза® протипоказаний пацієнтам, яким застосовують інгібітори моноаміноксидази та антидепресанти, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад трициклічні антидепресанти та міансерин) (див. розділ «Протипоказання»). Трициклічні антидепресанти можуть пригнічувати дію препарату Сімбринза®, пов'язану зі зниженням

внутрішньоочного тиску.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні з речовинами, що пригнічують центральну нервову систему (такими як алкоголь, барбітурати, опіати, седативні препарати, анестетики), через можливу адитивну або посилюючу дію.

Дані щодо рівня циркулюючих катехоламінів після застосування препарату Сімбринза[®] відсутні. Однак слід з обережністю призначати препарат Сімбринза[®] пацієнтам, яким застосовують лікарські засоби, що можуть впливати на метаболізм та накопичення амінів в судинному руслі (наприклад хлорпромазин, метилфенідат, резерпін, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину).

Альфа-адренергічні агоністи (наприклад бримонідину тартрат) можуть знижувати частоту пульсу та артеріальний тиск. Після застосування препарату Сімбринза[®] у деяких пацієнтів спостерігалось незначне зниження артеріального тиску. Слід бути обережними при супутньому застосуванні препарату Сімбринза[®] з лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск, та/або серцевими глікозидами.

Слід з обережністю призначати або змінювати дозу інших лікарських засобів системної дії (незалежно від лікарської форми), які можуть взаємодіяти з альфа-адренергічними агоністами або впливати на їхню функцію, тобто агоністів або антагоністів адренергічних рецепторів (таких як ізопреналін, празозин), при супутньому застосуванні препарату Сімбринза[®].

Бринзоламід є інгібітором карбоангідрази і, незважаючи на місцеве застосування, всмоктується у системний кровотік. При пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази повідомлялося про випадки порушення кислотно-лужного балансу. Слід врахувати можливість взаємодії лікарських засобів при призначенні пацієнтам препарату Сімбринза[®].

У пацієнтів, яким застосовують інгібітори карбоангідрази перорально та бринзоламід місцево, існує вірогідність посилення відомої системної дії інгібіторів карбоангідрази. Тому одночасне застосування пероральних інгібіторів карбоангідрази та препарату Сімбринза[®] не рекомендується.

До ізоферментів цитохрому P 450, які відповідають за метаболізм бринзоламід, належать CYP3A4 (основний), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9. Передбачається, що інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та тролеандоміцин, будуть пригнічувати метаболізм бринзоламід через дію на CYP3A4. Слід бути обережними при супутньому застосуванні інгібіторів CYP3A4. Однак накопичення бринзоламід в організмі є малоімовірним, оскільки він виводиться переважно нирками. Бринзоламід не є інгібітором ізоферментів цитохрому P 450.

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб не призначений для парентерального введення. Пацієнтів слід попередити, що препарат Сімбринза[®] не можна застосовувати всередину.

Офтальмологічні ефекти

Дослідження препарату Сімбринза[®] за участю пацієнтів із закритокутовою глаукомою не проводили, тому не рекомендується застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

Досліджень можливого впливу бринзоламід у пацієнтів з ушкодженнями рогівки (зокрема у пацієнтів з низькою кількістю ендотеліальних клітин) не проводилося. Безпосереднє вивчення дії препарату на пацієнтів, які користуються контактними лінзами, не проводилося, тому при застосуванні бринзоламід за такими пацієнтами рекомендується ретельний нагляд, оскільки інгібітори карбоангідрази можуть впливати на гідратацію рогівки і користування контактними лінзами під час лікування може підвищити ризик ушкодження рогівки (подальші інструкції щодо користування контактними лінзами див. нижче у розділі «Бензалконію хлорид»). Рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами з порушеннями функції рогівки, наприклад, при цукровому діабеті або дистрофії рогівки.

Бримонідину тартрат може викликати алергічні реакції з боку органів зору. Якщо спостерігаються такі реакції, лікування препаратом слід припинити. При застосуванні бримонідину тартрату повідомлялося про реакції гіперчутливості уповільненого типу з боку органів зору, деякі з них супроводжувалися підвищеним ВОТ.

Досліджень щодо можливих побічних реакцій при припиненні застосування препарату Сімбринза[®] не проводилось. Хоча тривалість зниження ВОТ після застосування препарату Сімбринза[®] не досліджувалася, очікується, що ефект зниження ВОТ після застосування бринзоламід буде тривати 5–7 днів. Ефект зниження ВОТ під час застосування бримонідину може тривати довше.

Системна дія

Сімбринза[®] містить бринзоламід, інгібітор карбоангідрази сульфонамідної групи. Незважаючи на те, що препарат застосовують місцево, він абсорбується у системний кровотік. При місцевому застосуванні можуть виникнути такі ж типи побічних реакцій, які характерні для застосування сульфонамідів, що включають синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). Під час лікування очними краплями Сімбринза[®] пацієнтів необхідно проінформувати про ознаки та симптоми побічних реакцій та про необхідність ретельно контролювати реакції шкіри. Застосування препарату слід припинити негайно при появі ознак серйозних побічних реакцій або підвищеної чутливості.

Порушення з боку серця

У деяких пацієнтів спостерігалось незначне зниження артеріального тиску після застосування препарату Сімбринза[®]. Слід бути особливо обережними при одночасному застосуванні препарату Сімбринза[®] з такими лікарськими засобами, як препарати для зниження артеріального тиску та/або серцеві глікозиди, а також при застосуванні пацієнтам з тяжкими або нестабільними та неконтрольованими захворюваннями серцево-судинної системи (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат Сімбринза[®] слід з обережністю призначати пацієнтам, які страждають на депресію, а також пацієнтам з церебральною або серцевою недостатністю, феноменом Рейно, ортостатичною гіпотензією або облітеруючим тромбангіїтом.

Порушення кислотно-лужного балансу

При пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази повідомлялося про випадки порушення кислотно-лужного балансу. Препарат Сімбринза[®] містить бринзоламід, інгібітор карбоангідрази, який, незважаючи на місцеве застосування, всмоктується у системний кровотік. При місцевому застосуванні препарату можуть виникати побічні реакції, що є

типовими при пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки є ризик виникнення метаболічного ацидозу, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком виникнення ураження нирок. Препарат протипоказаний для застосування пацієнтам з порушеннями функцій нирок важкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функцій печінки

Дослідження препарату Сімбринза® при лікуванні пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводили, тому слід бути обережним при застосуванні препарату цієї категорії пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Концентрація та увага

Пероральне застосування інгібіторів карбоангідрази може порушувати здатність виконувати завдання, що вимагають розумової активності та/або фізичної координації, у пацієнтів літнього віку. Оскільки компоненти препарату Сімбринза® всмоктуються в системний кровотік, такі реакції можливі і при місцевому застосуванні препарату (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Бензалконію хлорид

Очні краплі Сімбринза® містять бензалконію хлорид, який може спричинити подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Таким чином, перед призначенням препарату слід попередити пацієнтів по те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель Сімбринза® і зачекати 15 хвилин після інстиляції, перш ніж знову одягти контактні лінзи.

Повідомлялось, що бензалконію хлорид спричиняє подразнення очей та симптоми сухості очей і може впливати на слізну плівку та поверхню рогівки. Його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із синдромом сухого ока та пацієнтам, у яких рогівка може бути пошкоджена. Необхідно контролювати стан пацієнтів у разі тривалого застосування.

Застосування дітям

Безпека та ефективність застосування препарату Сімбринза® дітям віком від 2 до 18 років не доведені. Повідомлялося про випадки виникнення симптомів передозування бримонідином (включаючи втрату свідомості, гіпотензію, гіпотонію, брадикардію, гіпотермію, ціаноз та апное) у новонароджених та дітей молодшого віку, яким застосовували бримонідин, очні краплі, з метою лікування вродженої глаукоми. Таким чином, препарат Сімбринза® протипоказаний для застосування дітям віком до 2 років (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування препарату для лікування дітей віком від 2 років (особливо віком 2-7 років та/або маса тіла яких < 20 кг) не рекомендується через можливість виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи (див. розділ «Передозування»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування препарату Сімбринза® вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. При системному застосуванні не було виявлено тератогенного впливу бринзоламід у шурів та кролів. Результати дослідження перорального застосування бримонідину у тварин не виявили прямого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Дослідження на тваринах продемонстрували, що бримонідин проникає крізь плаценту та потрапляє у кровообіг плода в обмеженій кількості. Тому препарат не рекомендується призначати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється препарат Сімбринза® у грудне молоко при місцевому застосуванні. Наявні дані щодо фармакодинамічних властивостей та результати токсикологічних досліджень у тварин вказують на проникнення мінімальної кількості бринзоламід у грудне молоко після перорального застосування. Бримонідин при пероральному застосуванні проникає у грудне молоко. Препарат Сімбринза® не рекомендується застосовувати жінкам у період годування груддю.

Репродуктивна функція

Будь-якого впливу бринзоламід або бримонідину на репродуктивну функцію під час доклінічних досліджень не виявлено. Дані щодо впливу препарату Сімбринза® на репродуктивну функцію людини при його місцевому застосуванні відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Сімбринза® має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Препарат Сімбринза® може викликати запаморочення, втомлюваність та/або сонливість, що може впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Тимчасове затуманення зору або інші розлади зору можуть негативно вплинути на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнт має зачекати, доки зір не відновиться, і лише потім керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Пероральні інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати діяльність, що потребує розумової зосередженості та/або фізичної координації, у людей літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Дози

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Рекомендована доза становить одну краплю препарату Сімбринза® в уражене око (очі) 2 рази на добу.

Застосування пацієнтам з порушеннями функцій печінки та/або нирок

Застосування препарату Сімбринза® пацієнтам з порушеннями функцій печінки не вивчали, тому рекомендується з обережністю застосовувати цей лікарський засіб для лікування цієї категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування препарату Сімбринза® пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтам з гіперхлоремічним ацидозом не вивчали. Оскільки бринзоламід, що входить до складу препарату, а також його метаболіти виводяться переважно нирками, застосування препарату Сімбринза® протипоказане цій категорії пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування дітям

Безпека та ефективність застосування препарату для лікування дітей віком від 2 до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування препарату дітям відсутні. Препарат Сімбринза® не рекомендується застосовувати дітям (див. розділ «Особливості застосування»).

З міркувань безпеки препарат Сімбринза® протипоказаний для лікування новонароджених та немовлят віком до 2 років (див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування

Для офтальмологічного застосування.

Пацієнту слід рекомендувати добре збовтати флакон перед застосуванням.

Системна абсорбція знижується, якщо притиснути в ділянці носослізного отвору або закрити повіки на 2 хвилини. Це знижує системні побічні реакції та підвищує місцеву активність (див. розділ «Особливості застосування»).

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та вмісту флакона, необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

Пацієнтам слід рекомендувати щільно закривати флакон після застосування крапель.

Препарат Сімбринза® можна одночасно використовувати з іншими офтальмологічними лікарськими засобами місцевої дії для зниження внутрішньоочного тиску. Якщо місцево застосовується більше одного офтальмологічного засобу, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин.

Якщо доза була пропущена, лікування необхідно продовжити, застосовуючи наступну дозу згідно зі схемою лікування. Доза не повинна перевищувати однієї краплі в уражене око (очі) 2 рази на добу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком від 2 до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування препарату дітям відсутні. Препарат Сімбринза® не рекомендується застосовувати дітям (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

При передозуванні препаратом Сімбринза® лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим. Слід підтримувати належну прохідність дихальних шляхів пацієнта.

Через наявність бринзоламід у складі препарату Сімбринза® можуть виникати порушення електролітного балансу, ацидоз та порушення з боку нервової системи. У таких випадках необхідно контролювати рівень електролітів у сироватці крові (особливо калію) та рН крові.

Існує дуже обмежена кількість даних про наслідки випадкового проковтування компонента препарату Сімбринза® бримонідину дорослими. Дотепер повідомлялося лише про таку несприятливу реакцію, як зниження артеріального тиску. Також повідомлялося, що після епізоду гіпотензії спостерігався ефект рикошету у вигляді гіпертензії.

Повідомлялося, що при пероральному передозуванні іншими альфа-2-агоністами виникають такі симптоми, як артеріальна гіпотензія, астения, блювання, летаргія, седативний ефект, брадикардія, аритмія, міоз, апное, гіпотонія, гіпотермія, дихальна недостатність та судоми.

Застосування дітям

Повідомлялося про серйозні побічні ефекти у дітей після випадкового проковтування бримонідину, який входить до складу препарату Сімбринза®. У пацієнтів спостерігалися симптоми пригнічення функції ЦНС, оборотна кома або пригнічення свідомості, летаргія, сонливість, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, блідість, дихальна недостатність та апное, які потребували інтенсивної терапії з інтубацією у разі необхідності. Повідомлялося, що зазвичай всі пацієнти повністю одужували протягом 6-24 годин.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень препарату Сімбринза® при застосуванні двічі на день найбільш частими побічними реакціями були гіперемія ока та реакції алергічного типу з боку органів зору, які виникали приблизно у 6-7 % пацієнтів, та дисгевзія (гіркий або незвичний присмак у роті після закапування препарату), яка спостерігалась у 3 % пацієнтів. Профіль безпеки препарату Сімбринза® був подібний до профілю безпеки окремих його компонентів (бринзоламід, 10 мг/мл, та бримонідин, 2 мг/мл).

Під час клінічних досліджень препарату Сімбринза® при застосуванні 2 рази на день, а також під час клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду застосування окремих компонентів препарату - бринзоламід та бримонідину - повідомлялося про нижченаведені побічні реакції. Вони класифіковані відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та рідкісні ($< 1/10000$) або частота виникнення невідома. В межах кожної групи

побічні реакції наведено у порядку зниження ступеня їх тяжкості.

Таблиця 2

Класи систем органів	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Нечасто: назофарингіт ² , фарингіт ² , синусит ² Частота невідома: риніт ²
З боку крові та лімфатичної системи	Нечасто: зменшення кількості еритроцитів ² , підвищення рівня хлоридів у крові ²
З боку імунної системи	Нечасто: підвищена чутливість ³
З боку психіки	Нечасто: апатія ² , депресія ^{2,3} , пригнічення настрою ² , безсоння ¹ , зменшення лібідо ² , нічні кошмари ² , нервозність ²
З боку нервової системи	Часто: сонливість ¹ , запаморочення ³ , дисгевзія ¹ Нечасто: головний біль ¹ , порушення координації рухів ² , амнезія ² , погіршення пам'яті ² , парестезія ² Дуже рідко: втрата свідомості ³ Частота невідома: тремор ² , гіпостезія ² , агевзія ²
З боку органів зору	Часто: алергічні прояви з боку очей ¹ , кератит ¹ , біль в оці ¹ , відчуття дискомфорту в оці ¹ , затуманення зору ¹ , порушення зору ³ , гіперемія ока ¹ , блідість кон'юнктиви ³ Нечасто: ерозія рогівки ¹ , набряк рогівки ² , блефарит ¹ , преципітати на рогівці ¹ , порушення кон'юнктиви ¹ (у вигляді сосочків), світлобоязнь ¹ , фотопсія ² , набряк ока ² , набряк повік ¹ , набряк кон'юнктиви ¹ , сухість ока ¹ , виділення з ока ¹ , зниження гостроти зору ² , підвищена сльозотеча ¹ , птеригіум ² , почервоніння повік ¹ , мейбоміт ² , диплопія ² , підвищена чутливість до яскравого світла ² , гіпестезія ² , пігментація склери ² , субкон'юнктивальна кіста ² , аномальна чутливість очей ¹ , астенопія ¹ Дуже рідко: увеїт ³ , міоз ³ Частота невідома: порушення зору ² , мадароз ²
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасто: вертиго ¹ , шум у вухах ²
З боку серцевої системи	Нечасто: кардіо-респіраторний дистрес ² , стенокардія ² , аритмія ³ , відчуття серцебиття ^{2,3} , порушення серцевого ритму ² , брадикардія ^{2,3} , тахікардія ³ , гіпотензія ¹
З боку судинної системи	Нечасто: гіпотензія ¹ Дуже рідко: гіпертензія ³
З боку дихальної системи, торакальні і медіастинальні порушення	Нечасто: диспное ² , гіперактивність бронхів ² , біль у глотці та гортані ² , сухість у горлі ¹ , кашель ² , носова кровотеча ² , застійні прояви у верхніх дихальних шляхах ² , закладеність носа ¹ , ринорея ² , подразнення горла ² , сухість у носі ¹ , надлишкова секреція носоглоткового слизу ¹ , чхання ² Частота невідома: астма ²
З боку травної системи	Часто: сухість у роті ¹ Нечасто: диспепсія ¹ , езофагіт ² , відчуття дискомфорту у шлунку ¹ , діарея, блювання ² , нудота ² , посилення перистальтики кишечника ² , метеоризм ² , зниження чутливості слизової оболонки рота ² , парестезія слизової оболонки рота ¹
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Частота невідома: відхилення від норми показників печінкових проб ²

З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто: контактний дерматит ¹ , кропив'янка ² , висипання ² , макуло-папульозні висипання ² , генералізований свербіж ² , алопеція ² , ущільнення шкіри ² Частота невідома: синдром Стівенса – Джонсона ¹ , токсичний епідермальний некроліз ¹ , набряк обличчя ³ , дерматит ^{2,3} , еритема ^{2,3}
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Нечасто: біль у спині ² , спазми м'язів ² , міалгія ² Частота невідома: артралгія ² , біль у кінцівках ²
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто: біль у нирках ² Частота невідома: полакіурія ²
Порушення репродуктивної функції та функції молочної залози	Нечасто: еректильна дисфункція ²
Порушення загального характеру та стани, пов'язані із місцем введення	Нечасто: біль ² , дискомфорт у грудній клітці ² , дискомфорт ² , відчуття тривоги ² , дратівливість ² , залишки лікарського препарату ¹ Частота невідома: біль у грудній клітці ² , периферійний набряк ^{2,3}

¹ Побічні реакції, що спостерігалися після застосування препарату Сімбринза®.

² Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні монотерапії бринзоламідом.

³ Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні монотерапії бримонідином.

-

Опис деяких побічних реакцій

Найчастішою системною побічною реакцією після застосування препарату Сімбринза® була дисгевзія (3,4 %). Ймовірно, вона була спричинена потраплянням очних крапель у носоглотку через носослізний канал. Дана побічна реакція є типовою переважно для бринзоламиду, що є компонентом препарату Сімбринза®. Обережне закриття повік або притиснення в ділянці носослізного отвору допомагає знизити частоту появи такого побічного ефекту (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Препарат Сімбринза® містить бринзоламід, який є інгібітором сульфонамідної карбоангідрази та всмоктується у системний кровотік. Побічні реакції з боку травної та нервової систем, а також гематологічні, ниркові та метаболічні порушення, як правило, виникають при системному застосуванні інгібіторів карбоангідрази. Такі ж типи побічних реакцій, що притаманні інгібіторам карбоангідрази при пероральному прийомі, можуть виникати і при їх місцевому застосуванні.

Побічні реакції, які зазвичай пов'язані з бримонідином, що входить до складу препарату Сімбринза®, включають в себе алергічні реакції з боку очей, втому та/або сонливість, сухість у ротовій порожнині. Застосування бримонідину супроводжувалось мінімальним зниженням артеріального тиску. У деяких пацієнтів, які застосовували препарат Сімбринза®, спостерігалось зниження артеріального тиску, подібне до того, що відбувалося при застосуванні монотерапії бримонідином.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це

забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона - 4 тижні.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка.

По 5 мл у флаконах-крапельницях. По 1 або 3 флакони-крапельниці у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Новартіс Мануфактурінг НВ/ Novartis Manufacturing NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рійксвег 14, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія/ Rijksweg 14, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium.