

מרץ 2019

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

SIMBRINZA: הנדון:

סימברינזה

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלונים לרופא לצרכן.

התכשיר רשום בישראל להתוויה הבאה:

Decrease of elevated intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction.

המרכיבים הפעילים:

BRINZOLAMIDE 10 MG/ML

BRIMONIDINE TARTRATE 2 MG / 1 ML

ברצוננו להודיעכם על עדכונים בעלון לרופא והעלון לצרכן של התכשירים בנדון.

העלונים מתבססים על עלוני EU, אנו מצרפים את העלונים המלאים לעיונכם עם סימון שינויים אשר מהווים החמרה (מסומנים עם רקע צהוב – ההחמרות הם בעלון לצרכן בלבד). שינויים אחרים לא מסומנים בעלונים המצורפים.

העלונים לרופא ולצרכן בגרסתם המלאה נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

דבי מיכאלי
רוקחת ממונה

נוברטיס ישראל בע"מ.

רח' שחם 36 קריית מטלון פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 4951729

טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

Novartis Israel Ltd.

36 Shaham St., Kiryat Matalon, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 4951729, Israel

Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIMBRINZA

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL of suspension contains 10 mg of brinzolamide and 2 mg of brimonidine tartrate equivalent to 1.3 mg of brimonidine.

Excipient with known effect:

Each mL of suspension contains 0.03 mg of benzalkonium chloride.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Eye drops, suspension (eye drops).

White-to-off-white uniform suspension, pH 6.5 (approximately).

4. CLINICAL PARTICULARS.

4.1 Therapeutic indications

Decrease of elevated intraocular pressure (IOP) in adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy provides insufficient IOP reduction (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Use in adults, including the elderly

The recommended dose is one drop of SIMBRINZA in the affected eye(s) two times daily.

Hepatic and/or renal impairment

SIMBRINZA has not been studied in patients with hepatic impairment and caution is therefore recommended in this population (see section 4.4).

SIMBRINZA has not been studied in patients with severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) or in patients with hyperchloraemic acidosis. Since the brinzolamide component of SIMBRINZA and its metabolite are excreted predominantly by the kidney, SIMBRINZA is contraindicated in such patients (see sections 4.3).

Paediatric population

The safety and efficacy of SIMBRINZA in children and adolescents aged 2 to 17 years have not been established. No data are available. SIMBRINZA is not recommended in children or adolescents (see section 4.4).

SIMBRINZA must not be used in neonates and infants aged less than 2 years because of safety concerns (see section 4.3).

Method of administration

For ocular use.

Patients should be instructed to shake the bottle well before use.

When using nasolacrimal occlusion and closing the eyelids for 2 minutes, the systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity (see section 4.4).

To prevent contamination of the dropper tip and solution, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle. Patients should be instructed to keep the bottle tightly closed when not in use.

SIMBRINZA may be used concomitantly with other topical ophthalmic medicinal products to lower intraocular pressure. If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicinal products must be administered at least 5 minutes apart.

If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. The dose should not exceed 1 drop in the affected eye(s) 2 times daily.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1 or to sulphonamides (see section 4.4).

Patients receiving monoamine oxidase (MAO) inhibitor therapy (see section 4.5).

Patients on antidepressants which affect noradrenergic transmission (e.g. tricyclic antidepressants and mianserin) (see section 4.5).

Patients with severe renal impairment (see section 4.4)

Patients with hyperchloraemic acidosis

Neonates and infants under the age of 2 years (see section 4.4)

4.4 Special warnings and precautions for use

The medicinal product should not be injected. Patients should be instructed not to swallow SIMBRINZA.

Ocular effects

SIMBRINZA has not been studied in patients with narrow-angle glaucoma and its use is not recommended in these patients.

The possible role of brinzolamide on corneal endothelial function has not been investigated in patients with compromised corneas (particularly in patients with low endothelial cell count). Specifically, patients wearing contact lenses have not been studied and careful monitoring of these patients when using brinzolamide is recommended, since carbonic anhydrase inhibitors may affect corneal hydration and wearing contact lenses might increase the risk for the cornea. Careful monitoring of patients with compromised corneas, such as patients with diabetes mellitus or corneal dystrophies, is recommended. SIMBRINZA may be used while wearing contact lenses with careful monitoring (see below under 'Benzalkonium chloride').

Brimonidine tartrate may cause ocular allergic reactions. If allergic reactions are observed, treatment should be discontinued. Delayed ocular hypersensitivity reactions have been reported with brimonidine tartrate, with some reported to be associated with an increase in IOP.

The potential effects following cessation of treatment with SIMBRINZA have not been studied. While the duration of IOP-lowering effect for SIMBRINZA has not been studied, the IOP-lowering effect of brinzolamide is expected to last for 5-7 days. The IOP-lowering effect of brimonidine may be longer.

Systemic effects

SIMBRINZA contains brinzolamide, a sulphonamide inhibitor of carbonic anhydrase and, although administered topically, is absorbed systemically. The same types of adverse reactions that are attributable to sulphonamides may occur with topical administration. If signs of serious reactions or hypersensitivity occur, the use of this medicinal product should be discontinued.

Cardiac disorders

Following administration of SIMBRINZA, small decreases in blood pressure were observed in some patients. Caution is advised when using medicinal products such as antihypertensives and/or cardiac glycosides concomitantly with SIMBRINZA or in patients with severe or unstable and uncontrolled cardiovascular disease (see section 4.5).

SIMBRINZA should be used with caution in patients with depression, cerebral or coronary insufficiency, Raynaud's phenomenon, orthostatic hypotension or thromboangiitis obliterans.

Acid/base disturbances

Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. SIMBRINZA contains brinzolamide, an inhibitor of carbonic anhydrase, and although administered topically, is absorbed systemically. The same types of adverse reactions that are attributable to oral carbonic inhibitors (i.e., acid-base disturbances) may occur with topical administration (see section 4.5).

Use with caution in patients with risk of renal impairment because of the possible risk of metabolic acidosis. SIMBRINZA is contraindicated in patients with severe renal impairment (see section 4.3).

Hepatic impairment

SIMBRINZA has not been studied in patients with hepatic impairment; caution should be used in treating such patients (see section 4.2).

Mental alertness

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination in elderly patients. SIMBRINZA is absorbed systemically and therefore this may occur with topical administration (see section 4.7).

Benzalkonium chloride

SIMBRINZA contains benzalkonium chloride which may cause eye irritation and is known to discolour soft contact lenses. Contact with soft contact lenses should be avoided. Patients must be instructed to remove contact lens prior to application of SIMBRINZA and wait at least 15 minutes before reinsertion.

Benzalkonium chloride has also been reported to cause punctate keratopathy and/or toxic ulcerative keratopathy. Close monitoring is required with frequent or prolonged use.

Paediatric population

The safety and efficacy of SIMBRINZA in children and adolescents aged 2 to 17 years have not been established. Symptoms of brimonidine overdose (including loss of consciousness, hypotension, hypotonia, bradycardia, hypothermia, cyanosis and apnoea) have been reported in neonates and infants receiving brimonidine eye drops as part of medical treatment of congenital glaucoma. SIMBRINZA is therefore contraindicated in children below 2 years of age (see section 4.3).

Treatment of children 2 years and above (especially in those in the 2-7 age range and/or weighing < 20 kg) is not recommended because of the potential for central nervous system-related side effects (see section 4.9).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific drug interaction studies have been performed with SIMBRINZA.

SIMBRINZA is contraindicated in patients receiving monoamine oxidase inhibitors and patients on antidepressants which affect noradrenergic transmission (e.g. tricyclic antidepressants and mianserin), (see section 4.3). Tricyclic antidepressants may blunt the ocular hypotensive response of SIMBRINZA.

Caution is advised due to the possibility of an additive or potentiating effect with CNS depressants (e.g. alcohol, barbiturates, opiates, sedatives, or anaesthetics).

No data on the level of circulating catecholamines after SIMBRINZA administration are available. Caution, however, is advised in patients taking medicinal products which can affect the metabolism and uptake of circulating amines (e.g. chlorpromazine, methylphenidate, reserpine, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors).

Alpha adrenergic agonists (e.g., brimonidine tartrate), as a class, may reduce pulse and blood pressure. Following administration of SIMBRINZA, small decreases in blood pressure were observed in some patients. Caution is advised when using medicinal products such as antihypertensives and/or cardiac glycosides concomitantly with SIMBRINZA.

Caution is advised when initiating (or changing the dose of) concomitant systemic medicinal products (irrespective of pharmaceutical form) which may interact with α -adrenergic agonists or interfere with their activity i.e. agonists or antagonists of the adrenergic receptor (e.g. isoprenaline, prazosin).

Brinzolamide is a carbonic anhydrase inhibitor and, although administered topically, is absorbed systemically. Acid-base disturbances have been reported with oral carbonic anhydrase inhibitors. The potential for interactions must be considered in patients receiving SIMBRINZA.

There is a potential for an additive effect on the known systemic effects of carbonic anhydrase inhibition in patients receiving an oral carbonic anhydrase inhibitor and topical brinzolamide. The concomitant administration of SIMBRINZA and oral carbonic anhydrase inhibitors is not recommended.

The cytochrome P-450 isozymes responsible for metabolism of brinzolamide include CYP3A4 (main), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. It is expected that inhibitors of CYP3A4 such as ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir and troleandomycin will inhibit the metabolism of brinzolamide by CYP3A4. Caution is advised if CYP3A4 inhibitors are given concomitantly. However, accumulation of brinzolamide is unlikely as renal elimination is the major route. Brinzolamide is not an inhibitor of cytochrome P-450 isozymes.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of SIMBRINZA in pregnant women. Brinzolamide was teratogenic in rats, but not rabbits, following systemic administration. Animal studies with oral brimonidine do not indicate direct harmful effects with respect to reproductive toxicity. In animal studies, brimonidine crossed the placenta and entered into the fetal circulation to a limited extent. SIMBRINZA is not recommended during pregnancy and in women of child bearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether topical SIMBRINZA is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown that following oral administration, minimal levels of brinzolamide are excreted in breast milk. Brimonidine administered orally is excreted in breast milk. SIMBRINZA should not be used by women nursing infants.

Fertility

Nonclinical data do not show any effects of brinzolamide or brimonidine on fertility. There are no data on the effect of topical ocular administration of SIMBRINZA on human fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

SIMBRINZA has a moderate influence on the ability to drive and use machines.

SIMBRINZA may cause dizziness, fatigue and/or drowsiness, which may impair the ability to drive or use machines.

Temporary blurred vision or other visual disturbances may affect the ability to drive or use machines. If blurred vision occurs at instillation the patient must wait until the vision clears before driving or using machines.

Oral carbonic anhydrase inhibitors may impair the ability of elderly patients to perform tasks requiring mental alertness and/or physical coordination (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials involving SIMBRINZA dosed twice-daily the most common adverse reactions were ocular hyperaemia and ocular allergic type reactions occurring in approximately 6-7% of patients, and dysgeusia (bitter or unusual taste in the mouth following instillation) occurring in approximately 3% of patients. The safety profile of SIMBRINZA was similar to that of the individual components (brinzolamide 10 mg/mL and brimonidine 2 mg/mL).

Tabulated summary of adverse reactions

The following adverse reactions have been reported during clinical studies with SIMBRINZA twice-daily dosing and during clinical studies and post-marketing surveillance with the individual components brinzolamide and brimonidine. They are classified according to the subsequent convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $<1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), very rare ($<1/10,000$) or not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency-grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Classification	Adverse reactions
Infections and infestations	Uncommon: nasopharyngitis ² , pharyngitis ² , sinusitis ² Not known: rhinitis ²
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon: red blood cell decreased ² , blood chloride increased ²
Immune system disorders	Uncommon: hypersensitivity ³
Psychiatric disorders	Uncommon: apathy ² , depression ^{2,3} , depressed mood ² , insomnia ¹ , libido decreased ² , nightmare ² , nervousness ²
Nervous system disorders	Common: somnolence ¹ , dizziness ³ , dysgeusia ¹ Uncommon: headache ¹ , motor dysfunction ² , amnesia ² , memory impairment ² , paraesthesia ² Very rare: syncope ³ Not known: tremor ² , hypoaesthesia ² , ageusia ²
Eye disorders	Common: eye allergy ¹ , keratitis ¹ , eye pain ¹ , ocular discomfort ¹ , blurred vision ¹ , abnormal vision ³ , ocular hyperaemia ¹ , conjunctival blanching ³ Uncommon: corneal erosion ¹ , corneal oedema ² , blepharitis ¹ , corneal deposits (keratic precipitates) ¹ , conjunctival disorder (papillae) ¹ , photophobia ¹ , photopsia ² , eye swelling ² , eyelid oedema ¹ , conjunctival oedema ¹ , dry eye ¹ , eye discharge ¹ , visual acuity reduced ² , lacrimation increased ¹ , pterygium ² , erythema of eyelid ¹ , meibomianitis ² , diplopia ² , glare ² , hypoaesthesia eye ² , scleral pigmentation ² , subconjunctival cyst ² , abnormal sensation in eye ¹ , asthenopia ¹ Very rare: uveitis ³ , miosis ³

System Organ Classification	Adverse reactions
	Not known: visual disturbances ² , madarosis ²
Ear and labyrinth disorders	Uncommon: vertigo ¹ , tinnitus ²
Cardiac disorders	Uncommon: cardio-respiratory distress ² , angina pectoris ² , arrhythmia ³ , palpitations ^{2,3} , heart rate irregular ² , bradycardia ^{2,3} , tachycardia ³
Vascular disorders	Uncommon: hypotension ¹ Very rare: hypertension ³
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon: dyspnoea ² , bronchial hyperactivity ² , pharyngolaryngeal pain ² , dry throat ¹ , cough ² , epistaxis ² , upper respiratory tract congestion ² , nasal congestion ¹ , rhinorrhea ² , throat irritation ² , nasal dryness ¹ , postnasal drip ¹ , sneezing ² Not known: asthma ²
Gastrointestinal disorders	Common: dry mouth ¹ Uncommon: dyspepsia ¹ , oesophagitis ² , abdominal discomfort ¹ , diarrhoea ² , vomiting ² , nausea ² , frequent bowel movements ² , flatulence ² , hypoaesthesia oral ² , paraesthesia oral ¹
Hepatobiliary disorders	Not known: liver function test abnormal ²
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon: dermatitis contact ¹ , urticaria ² , rash ² , rash maculo-papular ² , pruritus generalized ² , alopecia ² , skin tightness ² Not known: face oedema ³ , dermatitis ^{2,3} , erythema ^{2,3}
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon: back pain ² , muscle spasms ² , myalgia ² Not known: arthralgia ² , pain in extremity ²
Renal and urinary disorders	Uncommon: renal pain ² Not known: pollakiuria ²
Reproductive system and breast disorders	Uncommon: erectile dysfunction ²
General disorders and administration site	Uncommon: pain ² , chest discomfort ² , feeling abnormal ² , feeling jittery ² , irritability ² , medication residue ¹

System Organ Classification	Adverse reactions
conditions	Not known: chest pain ² , peripheral oedema ^{2,3}

¹ adverse reaction observed with Simbrinza

² additional adverse reaction observed with brinzolamide monotherapy

³ additional adverse reaction observed with brimonidine monotherapy

Description of selected adverse reactions

Dysgeusia was the most common systemic adverse reaction associated with the use of SIMBRINZA (3.4%). It is likely to be caused by passage of the eye drops in the nasopharynx via the nasolacrimal canal and is mainly attributable to brinzolamide component of SIMBRINZA. Nasolacrimal occlusion or gently closing the eyelid after instillation may help reduce the occurrence of this effect (see section 4.2).

SIMBRINZA contains brinzolamide which is a sulphonamide inhibitor of carbonic anhydrase with systemic absorption. Gastrointestinal, nervous system, haematological, renal and metabolic effects are generally associated with systemic carbonic anhydrase inhibitors. The same type of adverse reactions attributable to oral carbonic anhydrase inhibitors may occur with topical administration.

Adverse reactions commonly associated with the brimonidine component of SIMBRINZA include the development of ocular allergic type reactions, fatigue and/or drowsiness, and dry mouth. The use of brimonidine has been associated with minimal decreases in blood pressure. Some patients who dosed with SIMBRINZA experienced decreases in blood pressure similar to those observed with the use of brimonidine as monotherapy.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMe dic@moh.gov.il>

4.9 Overdose

If overdose with SIMBRINZA occurs treatment should be symptomatic and supportive. The patient's airway should be maintained.

Due to the brinzolamide component of SIMBRINZA, electrolyte imbalance, development of an acidotic state, and possible nervous system effects may occur. Serum electrolyte levels (particularly potassium) and blood pH levels must be monitored.

There is very limited information regarding accidental ingestion with the brimonidine component of SIMBRINZA in adults. The only adverse event reported to date was hypotension. It was reported that the hypotensive episode was followed by rebound hypertension.

Oral overdoses of other alpha-2-agonists have been reported to cause symptoms such as hypotension, asthenia, vomiting, lethargy, sedation, bradycardia, arrhythmias, miosis, apnoea, hypotonia, hypothermia, respiratory depression and seizure.

Paediatric population

Serious adverse effects following inadvertent ingestion with the brimonidine component of SIMBRINZA by paediatric subjects have been reported. The subjects experienced symptoms of CNS depression, typically temporary coma or low level of consciousness, lethargy, somnolence, hypotonia, bradycardia, hypothermia, pallor, respiratory depression and apnoea, and required admission to intensive care with intubation if indicated. All subjects were reported to have made a full recovery, usually within 6-24 hours.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals, Antiglaucoma preparation and miotics ATC code: S01EC54

Mechanism of action

SIMBRINZA contains two active substances: brinzolamide and brimonidine tartrate. These two components lower intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma (OAG) and ocular hypertension (OHT) by suppressing the formation of aqueous humour from the ciliary process in the eye. Although both brinzolamide and brimonidine lower IOP by suppressing aqueous humour formation, their mechanisms of action are different.

Brinzolamide acts by inhibiting the enzyme carbonic anhydrase (CA-II) in the ciliary epithelium that reduces the formation of bicarbonate ions with subsequent reduction in sodium and fluid transport across the ciliary epithelium, resulting in decreased aqueous humour formation. Brimonidine, an alpha-2 adrenergic agonist, inhibits the enzyme adenylate cyclase and suppresses the cAMP-dependent formation of aqueous humour. Additionally, administration of brimonidine results in an increase in uveoscleral outflow.

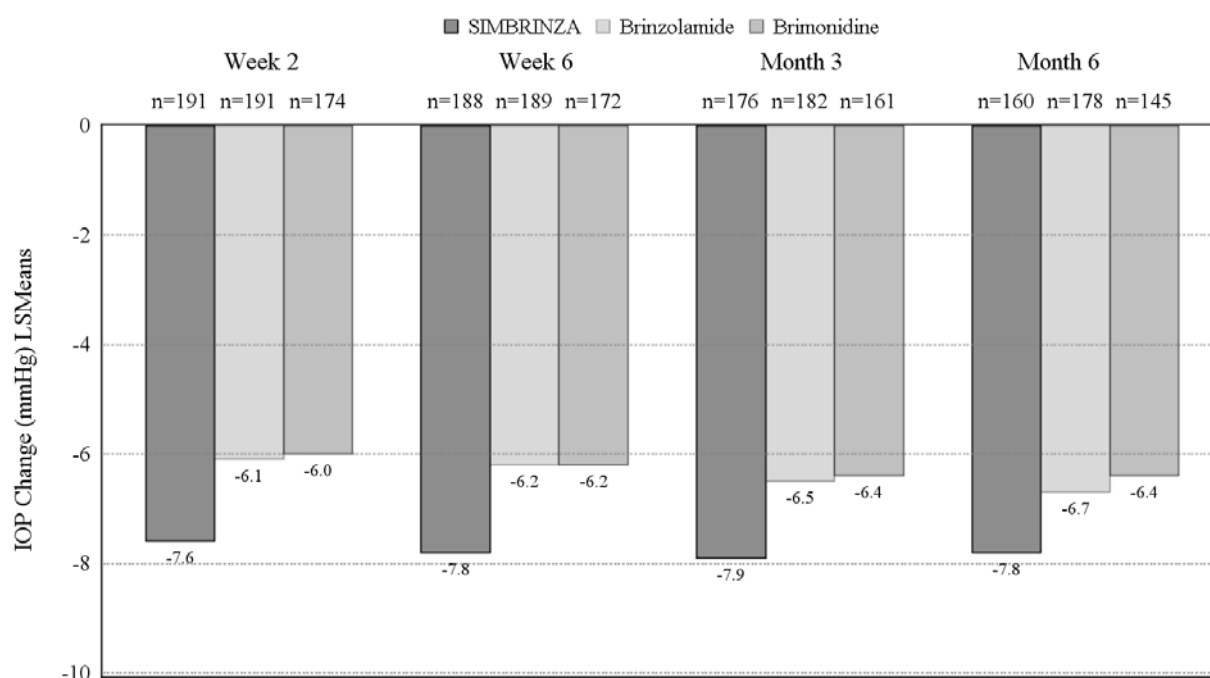
Pharmacodynamic effects

Clinical efficacy and safety

In a 6-month, controlled, contribution of elements clinical study enrolling 560 patients with open-angle glaucoma (including pseudoexfoliation or pigment dispersion component) and/or ocular hypertension who, in the investigator's opinion, were

insufficiently controlled on monotherapy or already on multiple IOP-lowering medicinal products, and who had mean baseline diurnal IOP of 26 mmHg, the mean diurnal IOP-lowering effect of SIMBRINZA dosed twice daily was approximately 8 mmHg. Statistically superior reductions in the mean diurnal IOP were observed with SIMBRINZA compared to brinzolamide 10 mg/ml or brimonidine 2 mg/ml dosed twice daily at all visits throughout the study (Figure 1).

Figure 1. Mean^a Diurnal (9 AM, +2 Hrs, +7 Hrs) IOP Change from Baseline (mmHg)—Contribution of Elements Study



^aLeast squares means derived from a statistical model that accounts for study site, 9 AM baseline IOP stratum, and correlated IOP measurements within patient.

All treatment differences (SIMBRINZA versus individual components) were statistically significant with $p=0.0001$ or less.

Mean IOP reductions from baseline at each time point at each visit were greater with SIMBRINZA (6 to 9 mmHg) than monotherapy with either brinzolamide (5 to 7 mmHg) or brimonidine (4 to 7 mmHg). Mean percent IOP reductions from baseline with SIMBRINZA ranged from 23 to 34%. The percentages of patients with an IOP measurement less than 18 mmHg were greater in the SIMBRINZA group than in the Brinzolamide group at 9 of 12 assessments through Month 6 and were greater in the SIMBRINZA group than in the Brimonidine group at all 12 assessments through Month 6. At the + 2 h time point (the time corresponding to the morning efficacy peak) for the primary efficacy visit at Month 3, the percentage of patients with an IOP less than 18 mmHg was 61.7% in the SIMBRINZA group, 40.1% in the Brinzolamide group, and 40.0% in the Brimonidine group.

In a 6-month, controlled, non-inferiority clinical study enrolling 890 patients with open-angle glaucoma (including pseudoexfoliation or pigment dispersion component) and/or ocular hypertension who, in the investigator's opinion, were insufficiently

controlled on monotherapy or already on multiple IOP-lowering medicinal products, and who had mean baseline diurnal IOP of 26 to 27 mmHg, non-inferiority of SIMBRINZA compared to brinzolamide 10 mg/mL + brimonidine 2 mg/mL dosed concomitantly was demonstrated at all visits throughout the study with respect to mean diurnal IOP reduction from baseline (Table 1).

Table 1. Comparison of Mean Diurnal IOP (mmHg) Change from Baseline– Non-inferiority Study

Visit	SIMBRINZA Mean ^a	Brinzolamide + Brimonidine Mean ^a	Difference Mean ^a (95% CI)
Week 2	-8.4 (n=394)	-8.4 (n=384)	-0.0 (-0.4, 0.3)
Week 6	-8.5 (n=384)	-8.4 (n=377)	-0.1 (-0.4, 0.2)
Month 3	-8.5 (n=384)	-8.3 (n=373)	-0.1 (-0.5, 0.2)
Month 6	-8.1 (n=346)	-8.2 (n=330)	0.1 (-0.3, 0.4)

^a Least squares means derived from a statistical model that accounts for study site, 9 AM baseline IOP stratum, and correlated IOP measurements within patient

Mean IOP reductions from baseline at each time point at each visit with SIMBRINZA or the individual components administered concomitantly were similar (7 to 10 mmHg). Mean percent IOP reductions from baseline with SIMBRINZA ranged from 25 to 37%. The percentages of patients with an IOP measurement less than 18 mmHg were similar across study visits for the same time point through Month 6 in the SIMBRINZA and Brinzolamide + Brimonidine groups. At the + 2 h time point (the time corresponding to the morning efficacy peak) for the primary efficacy visit at Month 3, the percentage of patients with an IOP less than 18 mmHg was 65.6% in the SIMBRINZA group and 63.7% in the Brinzolamide + Brimonidine groups.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Brinzolamide is absorbed through the cornea following topical ocular administration. The substance is also absorbed into the systemic circulation where it binds strongly to carbonic anhydrase in red blood cells (RBCs). Plasma concentrations are very low. Whole blood elimination half-life is prolonged (>100 days) in humans due to RBC carbonic anhydrase binding.

Brimonidine is rapidly absorbed into the eye following topical administration. In rabbits, maximum ocular concentrations were achieved in less than one hour in most cases. Maximum human plasma concentrations are < 1 ng/mL and achieved within < 1 hour. Plasma levels decline with a half-life of approximately 2-3 hours. No accumulation occurs during chronic administration.

In a topical ocular clinical study comparing the systemic pharmacokinetics of SIMBRINZA administered two or three times daily to brinzolamide and brimonidine administered individually using the same two posologies, the steady-state whole blood brinzolamide and N-desethylbrinzolamide pharmacokinetics were similar between the combination product and brinzolamide administered alone. Likewise, the steady-state plasma pharmacokinetics of brimonidine from the combination was similar to that observed for brimonidine administered alone with the exception of the twice daily SIMBRINZA treatment group, for which the mean AUC_{0-12 hours} was about 25% lower than that for brimonidine alone administered twice daily.

Distribution

Studies in rabbits showed that maximum brinzolamide ocular concentrations following topical administration are in the anterior tissues such as cornea, conjunctiva, aqueous humour and iris-ciliary body. Retention in ocular tissues is prolonged due to binding to carbonic anhydrase. Brinzolamide is moderately bound (about 60%) to human plasma proteins.

Brimonidine exhibits affinity for pigmented ocular tissues, particularly iris-ciliary body, due to its known melanin binding properties. However, clinical and non-clinical safety data show it to be well-tolerated and safe during chronic administration.

Biotransformation

Brinzolamide is metabolized by hepatic cytochrome P450 isozymes, specifically CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9. The primary metabolite is N-desethylbrinzolamide followed by the N-desmethoxypropyl and O-desmethyl metabolites as well as an N-propionic acid analog formed by oxidation of the N-propyl side chain of O-desmethyl brinzolamide. Brinzolamide and N-desethylbrinzolamide do not inhibit cytochrome P450 isozymes at concentrations at least 100-fold above maximum systemic levels.

Brimonidine is extensively metabolized by hepatic aldehyde oxidase with formation of 2-oxobrimonidine, 3-oxobrimonidine and 2,3-dioxobrimonidine being the major metabolites. Oxidative cleavage of the imidazoline ring to 5-bromo-6-guanidinoquinoxaline is also observed.

Elimination

Brinzolamide is primarily eliminated in urine unchanged. In humans, urinary brinzolamide and N-desethylbrinzolamide accounted for about 60 and 6% of the dose, respectively. Data in rats showed some biliary excretion (about 30%), primarily as metabolites.

Brimonidine is primarily eliminated in the urine as metabolites. In rats and monkeys, urinary metabolites accounted for 60 to 75% of oral or intravenous doses.

Linearity/non-linearity

Brinzolamide pharmacokinetics are inherently non-linear due to saturable binding to carbonic anhydrase in whole blood and various tissues. Steady-state exposure does not increase in a dose-proportional manner.

In contrast, brimonidine exhibits linear pharmacokinetics over the clinically therapeutic dose range.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

SIMBRINZA is intended for local action within the eye. Assessment of human ocular exposure at efficacious doses is not feasible. The pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship in humans for IOP-lowering has not been established.

Other special populations

Studies to determine the effects of age, race, and renal or hepatic impairment have not been conducted with SIMBRINZA. A study of brinzolamide in Japanese versus non-Japanese subjects showed similar systemic pharmacokinetics between the two groups. In a study of brinzolamide in subjects with renal impairment, a 1.6- to 2.8-fold increase in the systemic exposure to brinzolamide and N-desethylbrinzolamide between normal and moderately renally-impaired subjects was demonstrated. This increase in steady-state RBC concentrations of substance-related material did not inhibit RBC carbonic anhydrase activity to levels that are associated with systemic side effects. However, the combination product is not recommended for patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/minute).

The C_{max} , AUC and elimination half-life of brimonidine are similar in elderly (>65 years of age) subjects compared to young adults. The effects of renal and hepatic impairment on the systemic pharmacokinetics of brimonidine have not been evaluated. Given the low systemic exposure to brimonidine following topical ocular administration, it is expected that changes in plasma exposure would not be clinically relevant.

Paediatric population

The systemic pharmacokinetics of brinzolamide and brimonidine, alone or in combination, in paediatric patients have not been studied.

5.3 Preclinical safety data

Brinzolamide

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

Effects in non-clinical reproduction and development toxicity studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use. In rabbits, oral, maternally toxic, doses of

brinzolamide of up to 6 mg/kg/day (261 times the recommended daily clinical dose of 23 µg/kg/day) revealed no effect on foetal development. In rats doses of 18 mg/kg/day (783 times the recommended daily clinical dose), but not 6 mg/kg/day, resulted in slightly reduced ossification of skull and sternbrae of foetuses. These findings were associated with metabolic acidosis with decreased body weight gain in dams and decreased foetal weights. Dose related decreases in foetal weights were observed in pups of dams given 2 to 18 mg/kg/day. During lactation, the no adverse effect level in the offspring was 5 mg/kg/day.

Brimonidine

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Propylene glycol

Carbomer 974P

Boric acid

Mannitol

Sodium chloride

Tyloxapol

Benzalkonium chloride

Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide (to adjust pH)

Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

4 weeks after first opening.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25 °C

6.5 Nature and contents of container

8 mL round opaque low density polyethylene (LDPE) bottles with a LDPE dropper tip and white polypropylene screw cap (Drop-Tainer) containing 5 mL suspension.

Carton containing 1 bottle.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MANUFACTURER

Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
BE-2870 Puurs
Belgium
For NOVARTIS PHARMA AG,BASEL,SWITZERLAND

Or

Alcon Research Ltd. USA
Aspex manufacturing facility
6201 South Freeway, Fort Worth, TX, USA
For NOVARTIS PHARMA AG,BASEL,SWITZERLAND

8. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

NOVARTIS ISRAEL LTD
36 SHACHAM ST.,PETACH TIKVA, ISRAEL

The content of this leaflet was approved by the Ministry of Health in JUN 2017 and updated according to the guidelines of the Ministry of Health in FEB 2019

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) - התשמ"ו 1986
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

סימברינזה
טיפות עיניים, בתרחיף

חומרים פעילים:

ברימונידין טרטראט 2 mg/ml- brimonidine tartrate, ברינזולאמיד-10 mg/ml brinzolamide

חומרים בלתי פעילים בתכשיר מופיעים בסעיף 6 "מידע נוסף" ובסעיף "מידע חשוב אודות חלק מהמרכיבים של התרופה".

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

התרופה מיועדת לשימוש במבוגרים מעל גיל 18.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת להפחתת לחץ תוך עיני אצל מבוגרים (מעל גיל 18 שנים) במצבים של גלאוקומה או ביתר לחץ תוך עיני אצל מטופלים אשר אינם מגיבים באופן מלא לטיפול בתרופה אחת בלחץ תוך עיני.

קבוצה תרופוטית:

brimonidine tartrate - אגוניסט לקולטן אלפא-2 אדרנרגי.
brinzolamide - מעכב האנזים קרבוניק אנהידראז.

שני המרכיבים פועלים יחד להפחית את הלחץ התוך עיני.

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- ידועה לך רגישות (אלרגיה) לברינזולאמיד או לברימונידין טרטראט או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים (ראה סעיף 6).
- הינך רגיש (אלרגי) לתרופות ממשפחת סולפונאמידים (כגון תרופות לטיפול בסוכרת, לטיפול בזיהומים ותרופות משתנות).
- הינך נוטל תרופות המעכבות את האנזים מונואמין אוקסידאז (כגון: תרופות לטיפול בדיכאון או בפרקינסון) או תרופות אנטי-דיכאוניות מסוימות. חובה עליך ליידע את הרופא באם אתה נוטל תרופה כלשהי נגד דיכאון.
- הינך סובל מבעיות חמורות בכליות.
- הינך סובל מחומציות יתר בדם (הנגרמת מרמה מוגברת של כלור, וידועה בשם hyperchloraemic acidosis).
- בילדים ובתינוקות מתחת לגיל שנתיים.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול בסימברינזה, ספר לרופא או לרוקח אם הינך סובל או סבלת בעבר מ-

- בעיות בכבד.
- לחץ תוך עיני גבוה בשם גלאוקומה צרת זווית.
- יובש בעיניים או בעיות בקרנית.
- מחלת לב כלילית (המתאפיינת בסימפטומים כגון כאב בחזה או הרגשת לחץ בחזה, קושי בנשימה או חנק), אי ספיקת לב, לחץ דם גבוה או נמוך.
- דיכאון.
- זרימת דם לקויה או חלשה (כגון מחלת ריינו או תסמונת ריינו או אי ספיקה מוחית).

אין להשתמש בתכשיר זה כאשר אתה מרכיב עדשות מגע רכות. יש להסיר העדשות לפני השימוש בתכשיר-
ראה סעיף "מידע חשוב אודות חלק מהמרכיבים של התרופה".

ילדים ומתבגרים

סימברינזה אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18. חשוב במיוחד לא להשתמש בילדים מתחת לגיל
שנתיים (ראה בסעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם").
השימוש בסימברינזה עבור ילדים אינו מומלץ בשל הפוטנציאל של תופעות לוואי רציניות (ראה סעיף 4 "תופעות
לוואי").

תגובות בין תרופתיות

**אם אתה לוקח, עשוי לקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי
תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** סימברינזה יכולה להשפיע, או להיות מושפעת מתרופות אחרות בהן
אתה משתמש, לרבות טיפות עיניים אחרות לטיפול בגלאוקומה.
ספר על כך לרופא או לרוקח במיוחד אם אתה לוקח:

- תרופות להפחתת לחץ דם.
- תרופות ללב כולל דיגוקסין (לטיפול במחלות לב).
- תרופות אחרות לטיפול בגלאוקומה שמטפלות גם במחלת הגבהים כגון: אצטאזולאמיד, מתאזולאמיד
ודורזולאמיד.
- תרופות העלולות להשפיע על חילוף החומרים כגון כלורפרומאזין, מתילפנידאט ורזרפין.
- תרופות נוגדות נגיפים (כולל תרופות לטיפול באיידס (HIV) או תרופות אנטיביוטיות.
- תרופות לטיפול בפטריות ושמרים.
- תרופות המעכבות מונואמין אוקסידאז או תרופות נגד דיכאון כולל אמטרפטילין, נורטרפטילין,
קלומיפראמין, מיאנסרין, ונלאפקסין ודולוקסטין.
- תרופות לאלחוש.
- תרופות להרגעה, אופיאטים, ברביטורטים.
- כמו כן יש לידע את הרופא על כל שינוי במינון תרופותיך הנוכחיות.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

יש להימנע משימוש בתרופה, אם הינך צורך אלכוהול על בסיס קבוע. סימברינזה עלולה
להיות מושפעת משתיית אלכוהול.

היריון והנקה

היריון:

יש להימנע משימוש בתרופה אם הינך בהיריון, חושבת שאת בהיריון, או מתכננת להיכנס להיריון.
במהלך טיפול בסימברינזה מומלץ להשתמש באמצעי מניעה יעילים עבור נשים שעשויות להיכנס להיריון.
השימוש בסימברינזה אינו מומלץ במהלך ההיריון. אין להשתמש בתרופה, אלא על פי הוראה מפורשת
מהרופא.

הנקה:

התרופה עלולה לעבור לחלב האם. אם הינך מניקה, השימוש בסימברינזה אינו מומלץ.

נהיגה ושימוש במכונות

השימוש בתרופה עלול לגרום לטשטוש או הפרעה בראייה לפרק זמן מסוים מיד אחרי השימוש. התרופה עלולה
גם לגרום לסחרחורת, נמנום או עייפות בחלק מהמטופלים. אין לנהוג ברכב או להפעיל מכונות עד שהתסמינים
חולפים.

מידע חשוב אודות חלק מהמרכיבים של התרופה

התרופה מכילה חומר משמר בנזלקוניום כלוריד (benzalkonium chloride) 0.15 מ"ג בכל 5 מ"ל, השקול ל
0.03 מ"ג/מ"ל. בנזלקוניום כלוריד עלול להיספג על ידי עדשות מגע רכות ולשנות את צבען של עדשות המגע.
הסר עדשות מגע לפני השימוש בתרופה זו והחזר אותן תוך לפחות 15 דקות ממועד הזלפת התרופה לעין.
בנזלקוניום כלוריד עלול גם לגרום לגירוי בעין, במיוחד אם אתה סובל מעיניים יבשות או הפרעות בקרנית
(השכבה השקופה בקדמת העין). אם אתה חש תחושה לא רגילה בעין, צריבה או כאב בעין לאחר שימוש
בתרופה, פנה לרופא.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא: טיפה אחת פעמיים ביום בכל עין מטופלת במועדים קבועים.

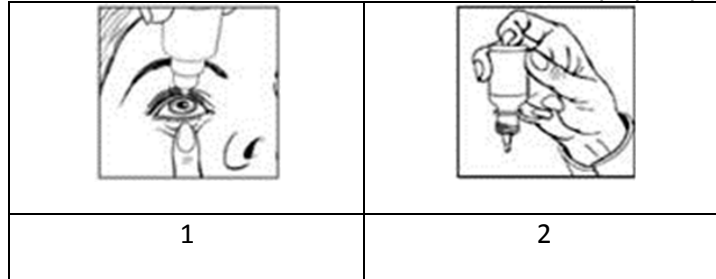
אין לעבור על המנה המומלצת

שים לב: אין לבלוע או להזריק את התרופה! תרופה זו מיועדת לשימוש בעיניים בלבד. **אופן השימוש:**

יש לנער היטב לפני השימוש.

כדי להימנע מזיהום, אין לתת לקצה הבקבוק לגעת במשטח כלשהו (כולל העין עצמה). יש לשמור על הבקבוק סגור היטב.

ייתכן שבקבוק הטיפות אינו מלא, הדבר נועד לאפשר שליטה טובה יותר על קצב הטפטוף.



כיצד להשתמש בטיפות:

ראשית רחץ את ידיך. סובב את פקק הבקבוק. לאחר הסרת הפקק, אם הצווארון המעיד על פתיחה משוחרר, הסר אותו לפני השימוש. יש להחזיק את הבקבוק בין האגודל והאצבע, כאשר הפתח מופנה כלפי מטה. אל תיגע בטפטפת עם אצבעותיך כאשר אתה פותח וסוגר את הבקבוק, מכיוון שאתה עשוי לזהם את התרופה. הטה את הראש לאחור. בעזרת האצבע המורה, משוך כלפי מטה את העפעף התחתון, ליצירת מעין "כיס". יש לטפטף את התרופה אל תוך ה-"כיס" שנוצר. במידה ועוזר, עשה זאת מול מראה. אין לסחוט את הבקבוק, לחיצה עדינה על בסיס הבקבוק מספיקה להוצאת הטיפה. אין לגעת בעין או בעפעף, באזורים שמסביב או במשטחים אחרים עם הטפטפת. פעולה זו עלולה לזהם את הטיפות.

מיד לאחר טפטוף הטיפה אל העין, סגור את העין ולחץ באמצעות האצבע האמצעית על הפינה של העין הקרובה לאף במשך 2 דקות. פעולה זו עוזרת למנוע מספיגת התרופה אל תוך הגוף ובכך עוזרת למנוע תופעות לוואי.

אם הטיפול מיועד לשתי העיניים יש לחזור על אותן פעולות בעין השנייה. אין צורך לסגור ולנער את הבקבוק מחדש לפני ההזלפה של הטיפות לעין השנייה.

יש לסגור את הבקבוק היטב מיד לאחר השימוש.

יש לחכות לפחות 5 דקות בין נטילת תרופה זו לבין נטילת טיפות אחרות לטיפול בעין.

אם טיפה מחמיצה את העין, נסה שוב.

לאחר השימוש בתרופה, שטוף היטב את ידיך כדי לנקותן משאריות של תרופה.

כדי להימנע מהפצת זיהום, אין להשתמש באותו מכל של תרופה ליותר מאדם אחד.

אם השתמשת בכמות גבוהה מהנדרש, שטוף את העיניים עם מים חמים. אין לשים טיפות נוספות עד מועד המנה הבאה.

אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע מבוגר/ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.

מבוגרים אשר בלעו בטעות תרופות המכילות ברימונידין חוו ירידה בקצב הלב, ירידה בלחץ הדם ובהמשך תיתכן עלייה בלחץ הדם, אי ספיקת לב, קשיי נשימה והשפעות על מערכת העצבים. במקרה זה, פנה לרופא מיד.

תופעות לוואי חמורות דווחו בילדים שבלעו בטעות תרופות המכילות ברימונידין. הסימנים כללו ישנוניות, רפיון, טמפרטורת גוף נמוכה, חיוורון וקשיי נשימה. במקרה זה, פנה לרופא מיד.

אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן קצוב, יש ליטול המנה הבאה כפי שתוכנן, אך בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד על מנת לפצות על המנה שנשכחה. אין לעבור על מינון של טיפה אחת בעין המטופלת פעמיים ביום. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

אם אתה מפסיק את השימוש בתרופה

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא או הרוקח. אם תפסיק להשתמש בסימברינזה הלחץ התוך עיני לא יהיה מבוקר, דבר שעלול לגרום לאובדן הראייה.

אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק התוויות והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. יש להרכיב משקפיים אם הינך זקוק להם.
אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

בדומה לכל תרופה, השימוש בסימברינזה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

יש להפסיק את השימוש בתרופה ולפנות מיד לרופא אם הינך חווה אחת מתופעות הלוואי הבאות, מכיוון שאלו יכולים להיות סימנים לתגובה לתרופה. שכיחות התגובה האלרגית לתרופה אינה ידועה (לא ניתן להעריכה על סמך הנתונים הקיימים).

- תופעות עוריות חמורות הכוללות פריחה או אדמומיות או עקצוץ בגוף או בעיניים.
 - קשיי נשימה.
 - כאב בחזה, קצב לב לא סדיר.
- פנה אל הרופא מיד אם הינך מרגיש עייפות קיצונית או סחרחורת.

תופעות הלוואי הבאות נצפו עם סימברינזה ותרופות אחרות המכילות ברינזולאמיד או ברימונידין לבד.

תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב - 10-1 משתמשים מתוך 100 :

בעיניים: דלקת אלרגית בלחמית (אלרגיה בעין), דלקת בפני שטח העין, כאב בעיניים, תחושת אי נוחות בעין, ראייה מטושטשת או הפרעות בראייה, אדמומיות בעין.
תופעות לוואי כלליות: סחרחורת, נמנום, יובש בפה, טעם רע בפה.

תופעות לוואי לא שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב - 10-1 משתמשים מתוך 1,000 :

בעיניים: נזק לשטח פני העין עם איבוד תאים, דלקת בעפעף, משקעים על פני שטח העין, רגישות לאור, נפיחות בעין (השפעה על הקרנית או העפעף), יובש בעיניים, הפרשות מהעיניים, עיניים דומעות, אדמומיות בעפעף, תחושה לא רגילה או ירידה בתחושתיות בעין, עיניים עייפות, ירידה בראייה, ראייה כפולה, חלקיקי תרופה בעיניים.

תופעות לוואי כלליות: ירידה בלחץ הדם, אי נוחות בחזה, קצב לב לא סדיר, קצב לב איטי או מהיר, דפיקות לב, קשיי שינה (נדודי שינה), סיוטים, דיכאון, חולשה כללית, כאב ראש, סחרחורת, עצבנות, רגזנות, הרגשה כללית של חוסר נוחות, אובדן זיכרון, קוצר נשימה, דימום באף, תסמיני התקררות, גרון או אף יבשים, כאב גרון, גירוי בגרון, שיעול, נזלת, אף סתום, התעטשות, זיהום בסינוסים, גודש בחזה, צלצולים באוזניים, בעיות עיכול, גזים במעינים או כאב בטן, בחילות, שלשול, הקאות, תחושה לא רגילה בפה, עלייה בתסמיני אלרגיה בעור, פריחה, תחושה לא רגילה בעור, נשירת שיער, גירוד כללי, רמות מוגברות של כלור בדם, או ירידה בספירת תאי דם אדומים כפי שניתן לראות בבדיקות דם, כאבים, כאבי גב, כאבי שרירים או התכווצות, כאב בכליות כגון כאבי גב תחתון, ירידה בחשק המיני, קושי בתפקוד מיני אצל גברים.

תופעות לוואי נדירות מאוד (very rare) תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000:

בעיניים: ירידה בגודל האישון.

תופעות לוואי כלליות: התעלפות, עלייה בלחץ הדם.

תופעות לוואי שכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):
בעיניים: ירידה בצמיחה של ריסים.

תופעות לוואי כלליות: רעד, ירידה בתחושה, אובדן חוש הטעם, ערכים של תפקודי כבד לא תקינים כפי שניתן לראות בבדיקות דם, נפיחות בפנים, כאבי פרקים, תכיפות במתן שתן, כאב בחזה, נפיחות בגפיים, אסתמה.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

5. כיצד לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי הקרטון/ תווית. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- תנאי אחסון: יש לאחסן מתחת ל -25°C.
- לאחר הפתיחה הראשונה ניתן להשתמש במשך 4 שבועות. יש להשליך את הבקבוק לאחר 4 שבועות מפתחתו. רשום על גבי הקרטון את תאריך הפתיחה.

6. מידע נוסף

נוסף על החומרים הפעילים התרופה מכילה גם:

Propylene glycol, carbomer 974P, boric acid, mannitol, sodium chloride, tyloxapol, benzalkonium chloride, hydrochloric acid and/or sodium hydroxide ,purified water.

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

בקבוק פלסטיק המכיל 5 מ"ל תרחיף בצבע לבן עד לבן קרם.

בעל הרישום: נוברטיס ישראל בע"מ, רח' שחם 36, פתח-תקווה.

יצרן: אלקון קוברור, פורס, בלגיה או אלקון ריסרצ', פורט וורת', טקסס, ארה"ב.

עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: יוני 2017 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות בתאריך פברואר 2019.

מס' רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 158-81-34867

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.