BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oogdruppels, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 2 mg brimonidinetartraat equivalent aan 1,3 mg brimonidine.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml suspensie bevat 0,03 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie (oogdruppels).

Witte tot gebroken witte uniforme suspensie, pH 6,5 (ongeveer).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van verhoogde intra-oculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie bij wie monotherapie onvoldoende daling van de IOD geeft (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen (inclusief ouderen)
De aanbevolen dosis is tweemaal daags één druppel SIMBRINZA in het (de) aangedane oog (ogen).

Gemiste dosis
Als een dosis wordt gemist, dient de behandeling met de volgende dosis te worden voortgezet zoals gepland.

Lever- en/of nierfunctiestoornis
Er is geen onderzoek gedaan naar SIMBRINZA bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Om die reden is voorzichtigheid geboden bij deze populatie (zie rubriek 4.4).

SIMBRINZA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten met hyperchloremische acidose. Omdat de brinzolamidecomponent van SIMBRINZA en zijn metaboliet voornamelijk worden uitgescheiden door de nieren, is SIMBRINZA gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van SIMBRINZA bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

SIMBRINZA is wegens veiligheidsbezwaren gecontra-indiceerd bij pasgeborenen en zuigelingen/kinderen in de leeftijd tot 2 jaar om de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) te verlagen bij openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie bij wie monotherapie onvoldoende daling van de IOD geeft (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om het flesje vóór gebruik goed te schudden.

Wanneer nasolacrimale occlusie wordt gebruikt en de oogleden gedurende 2 minuten worden gesloten, wordt systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale activiteit (zie rubriek 4.4).

Om besmetting van de druppelaartip en de oplossing te voorkomen moet worden gezorgd dat de oogleden, de omringende gebieden en andere oppervlakken niet worden aangeraakt met de druppelaartip van het flesje. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om het flesje goed gesloten te houden als dit niet gebruikt wordt.

SIMBRINZA kan gelijktijdig worden gebruikt met andere topische oftalmische geneesmiddelen om de intra-oculaire druk te verlagen. Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel gebruikt wordt, moeten de geneesmiddelen met een tussenperiode van minstens vijf minuten worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor sulfonamiden (zie rubriek 4.4).
Patiënten die behandeld worden met monoamineoxidase (MAO)-remmers (zie rubriek 4.5).
Patiënten die antidepressiva gebruiken die invloed hebben op de noradrenerge transmissie (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva en mianserine) (zie rubriek 4.5).
Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
Patiënten met hyperchloremische acidose.
Pasgeborenen en zuigelingen/kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het geneesmiddel mag niet worden geïnjecteerd. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om SIMBRINZA niet in te slikken.

Oculaire effecten

SIMBRINZA is niet onderzocht bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom en het gebruik ervan wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Het mogelijke effect van brinzolamide op de corneale endotheelfunctie is niet onderzocht bij patiënten met aangetaste cornea's (voornamelijk bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen). In het bijzonder zijn patiënten die contactlenzen dragen niet bestudeerd en nauwgezette monitoring van deze patiënten bij gebruik van brinzolamide wordt aanbevolen, omdat koolzuuranhydraseremmers invloed kunnen hebben op de corneale hydratatie en het dragen van contactlenzen het risico voor de cornea kan verhogen (voor verdere instructies over het dragen van contactlenzen, zie hieronder onder “Benzalkoniumchloride”). Nauwgezette monitoring van patiënten met aangetaste cornea’s, zoals patiënten met diabetes mellitus of corneale dystrofie, wordt aanbevolen.

Brimonidinetartraat kan allergische reacties in het oog veroorzaken. Als allergische reacties worden waargenomen, moet de behandeling worden gestaakt. Er zijn vertraagde oculaire overgevoeligheidsreacties gemeld met brimonidinetartraat, waarbij van sommige werd gemeld dat zij waren geassocieerd met een stijging van de IOD.

De mogelijke effecten na staking van behandeling met SIMBRINZA zijn niet bestudeerd. Hoewel de duur van het IOD-verlagingseffect voor SIMBRINZA niet is bestudeerd, zal het IOD-verlagend effect van brinzolamide naar verwachting 5-7 dagen duren. Het IOD-verlagend effect van brimonidine kan langer duren.

Systemische effecten

SIMBRINZA bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase en wordt, hoewel topisch toegediend, systemisch geabsorbeerd. Dezelfde typen bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan sulfonamiden kunnen optreden bij topische toediening, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Op het moment van het voorschrijven moeten patiënten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Indien tekenen van ernstige reacties of overgevoeligheid voorkomen, moet het gebruik van SIMBRINZA onmiddellijk worden stopgezet.

Hartaandoeningen

Na toediening van SIMBRINZA werd er bij enkele patiënten een lichte daling van de bloeddruk waargenomen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of hartglycosiden met SIMBRINZA of bij patiënten met ernstige of instabiele en ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.5).

SIMBRINZA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met depressie, cerebrale of coronaire insufficiëntie, fenomeen van Raynaud, orthostatische hypotensie of thromboangiitis obliterans.

Zuur/base-balansverstoringen

Zuur/base-balansverstoringen werden gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. SIMBRINZA bevat brinzolamide, een koolzuuranhydraseremmer, en hoewel het topisch wordt toegediend, wordt het systemisch geabsorbeerd. Dezelfde typen bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan orale koolzuuranhydraseremmers (d.w.z. zuur/base-balansverstoringen) kunnen optreden bij topische toediening (zie rubriek 4.5).

SIMBRINZA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risico op een nierfunctiestoornis vanwege het mogelijke risico op metabole acidose. SIMBRINZA is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar SIMBRINZA bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Om die reden is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Mentale oplettendheid

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen van oudere patiënten om taken uit te voeren waarvoor mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie nodig is verminderen. SIMBRINZA wordt systemisch geabsorbeerd en dit kan daarom optreden bij topische toediening (zie rubriek 4.7).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SIMBRINZA bij kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Symptomen van overdosering met brimonidine (waaronder verlies van bewustzijn, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose en apneu) zijn gemeld bij pasgeborenen en zuigelingen/kinderen die brimonidine oogdruppels krijgen als onderdeel van een medische behandeling van congenitaal glaucoom. SIMBRINZA is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3).

Behandeling van kinderen van 2 jaar en ouder (met name bij kinderen van 2-7 jaar en/of met een gewicht < 20 kg) wordt niet aanbevolen vanwege de kans op centraal zenuwstelsel-gerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.9).

Benzalkoniumchloride

SIMBRINZA bevat benzalkoniumchloride wat oogirritatie kan veroorzaken en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen verkleurt. Contact met zachte contactlenzen dient te worden vermeden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om hun contactlenzen te verwijderen vóór toediening van SIMBRINZA en minstens 15 minuten te wachten voordat zij deze weer inzetten.

Van benzalkoniumchloride is gemeld dat het oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en de traanfilm en corneaoppervlak kan aantasten. Het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk is aangetast. Patiënten moeten gemonitord worden bij langdurig gebruik.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties uitgevoerd met SIMBRINZA.

SIMBRINZA is gecontra-indiceerd bij patiënten die monoamineoxidaseremmers gebruiken en bij patiënten die antidepressiva gebruiken die invloed hebben op de noradrenerge transmissie (bijv. tricyclische antidepressiva en mianserine), (zie rubriek 4.3). Tricyclische antidepressiva kunnen de oculaire hypotensieve respons van SIMBRINZA afzwakken.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd vanwege de mogelijkheid van een additief of versterkend effect met onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (bijv. alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het niveau van circulerende catecholaminen na toediening van SIMBRINZA. Echter, voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die invloed kunnen hebben op het metabolisme en de opname van circulerende aminen (bijv. chloorpromazine, methylfenidaat, reserpine, serotonine-norepinefrineheropnameremmers).

Alfa-adrenerge agonisten (bijv. brimonidinetartraat), als klasse, kunnen de polsslag en de bloeddruk verlagen. Na toediening van SIMBRINZA werd er bij enkele patiënten een lichte daling van de bloeddruk waargenomen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of hartglycosiden met SIMBRINZA.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij het starten van (of veranderen van de dosering van) gelijktijdig toegediende systemische geneesmiddelen (ongeacht de farmaceutische vorm) die interactie kunnen vertonen met α-adrenerge agonisten of hun activiteit kunnen verstoren, zoals agonisten of antagonisten van de adrenerge receptor (bijv. isoprenaline, prazosine).

Brinzolamide is een koolzuuranhydraseremmer en hoewel topisch toegediend wordt het systemisch geabsorbeerd. Er zijn zuur/base-balansverstoringen gemeld met orale koolzuuranhydraseremmers. Er moet rekening worden gehouden met de kans op interacties bij patiënten die SIMBRINZA gebruiken.

Er is kans op een additief effect van de bekende systemische effecten van koolzuuranhydraseremming bij patiënten die een orale koolzuuranhydraseremmer en topische brinzolamide krijgen. De gelijktijdige toediening van SIMBRINZA en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

De cytochroom P-450 iso-enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van brinzolamide zijn o.a. CYP3A4 (hoofdzakelijk), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. Er wordt verwacht dat remmers van CYP3A4 zoals ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en troleandomycine het metabolisme van brinzolamide via CYP3A4 zullen remmen. Voorzichtigheid is geboden als er tegelijk CYP3A4-remmers worden toegediend. Echter, accumulatie van brinzolamide is onwaarschijnlijk omdat renale eliminatie de belangrijkste route is. Brinzolamide is geen remmer van cytochroom P-450 iso-enzymen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van SIMBRINZA bij zwangere vrouwen. Brinzolamide was niet teratogeen bij ratten en konijnen, na systemische toediening (orale sondevoeding). Dierstudies met orale brimonidine duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Bij dieronderzoek passeerde brimonidine de placenta en kwam in beperkte mate terecht in de foetale circulatie (zie rubriek 5.3). SIMBRINZA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of topisch toegediende SIMBRINZA in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat er na orale toediening minimale hoeveelheden van brinzolamide worden uitgescheiden in de moedermelk. Oraal toegediende brimonidine wordt uitgescheiden in de moedermelk. SIMBRINZA mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Niet-klinische gegevens tonen geen effecten van brinzolamide of brimonidine op de vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van topisch oculaire toediening van SIMBRINZA op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SIMBRINZA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

SIMBRINZA kan duizeligheid, vermoeidheid en/of slaperigheid veroorzaken en kan daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als wazig zien optreedt na instillatie moet de patiënt wachten tot hij/zij weer helder kan zien alvorens een voertuig te besturen of machines te gebruiken.

Orale koolzuuranhydraseremmers kunnen het vermogen van oudere patiënten om taken uit te voeren waarvoor mentale oplettendheid en/of fysieke coördinatie nodig zijn verstoren (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische studies met SIMBRINZA bij een tweemaaldaagse dosering waren de meest voorkomende bijwerkingen oculaire hyperemie en oculaire allergische reacties, die bij ongeveer 6-7% van de patiënten voorkwamen, en dysgeusie (bittere of vreemde smaak in de mond na instillatie), wat bij ongeveer 3% van de patiënten optrad.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies met SIMBRINZA bij een tweemaaldaagse dosering en tijdens klinische studies en uit postmarketingervaring met de afzonderlijke componenten brinzolamide en brimonidine. Zij worden geclassificeerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms: nasofaryngitis[2], faryngitis[2], sinusitis[2] Niet bekend: rhinitis[2]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: vermindering van het aantal rode bloedcellen[2], toename van chloride in het bloed[2]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoeligheid[3]
Psychische stoornissen	Soms: apathie[2], depressie[2,3], depressieve stemming[2], insomnia[1], verminderd libido[2], nachtmerries[2], zenuwachtigheid[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: somnolentie[1], duizeligheid[3], dysgeusie[1] Soms: hoofdpijn[1], motorische disfunctie[2], amnesie[2], geheugenfunctiestoornis[2], paresthesie[2] Zeer zelden: syncope[3] Niet bekend: tremor[2], hypo-esthesie[2], ageusie[2]
Oogaandoeningen	Vaak: oogallergie[1], keratitis[1], oogpijn[1], ongemak in het oog[1], wazig zien[1], abnormaal zien[3], oculaire hyperemie[1], conjunctivale verbleking[3] Soms: cornea-erosie[1], cornea-oedeem[2], blefaritis[1], afzetting op de cornea (hoornachtige bezinksels)[1], conjunctiva-aandoening (papilla)[1], fotofobie[1], fotopsie[2], zwelling van het oog[2], oedeem van het ooglid[1], conjunctivaal oedeem[1], droog oog[1], oogafscheiding[1], scherpzien gereduceerd[2], traanproductie verhoogd[1], pterygium[2], erytheem aan het ooglid[1], meibomklier-ontsteking[2], diplopie[2], glare[2], hypo-esthesie van het oog[2], sclerale pigmentatie[2], subconjunctivale cyste[2], abnormaal gevoel in het oog[1], asthenopie[1] Zeer zelden: uveïtis[3], miose[3] Niet bekend: visuele stoornissen[2], madarose[2]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms: vertigo[1], tinnitus[2]
Hartaandoeningen	Soms: cardiorespiratoire uitputting[2], angina pectoris[2], aritmie[3], hartkloppingen[2,3], onregelmatige hartslag[2], bradycardie[2,3], tachycardie[3]
Bloedvataandoeningen	Soms: hypotensie[1] Zeer zelden: hypertensie[3]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: dyspneu[2], bronchiale hyperactiviteit[2], faryngolaryngeale pijn[2], droge keel[1], hoesten[2], epistaxis[2], verstopping van de bovenste luchtwegen[2], neusverstopping[1], rinorroe[2], irritatie van de keel[2], nasale droogte[1], postnasale drip[1], niezen[2] Niet bekend: astma[2]

Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak: droge mond[1] Soms: dyspepsie[1], oesofagitis[2], abdominaal ongemak[1], diarree[2], braken[2], nausea[2], frequente ontlasting[2], flatulentie[2], orale hypo-esthesie[2], orale paresthesie[1]
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend: abnormale leverfunctietest[2]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms: contactdermatitis[1], urticaria[2], rash[2], maculo-papulaire rash[2], pruritus gegeneraliseerd[2], alopecia[2], strakke huid[2] Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom (SJS) / toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4), gezichtsoedeem[3], dermatitis[2,3], erytheem[2,3]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms: rugpijn[2], spierspasmen[2], myalgie[2] Niet bekend: artralgie[2], pijn in een extremiteit[2]
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: nierpijn[2] Niet bekend: pollakisurie[2]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: erectiele disfunctie[2]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms: pijn[2], ongemak ter hoogte van de borst[2], abnormaal gevoel[2], zich zenuwachtig voelen[2], prikkelbaarheid[2], medicatieresidu[1] Niet bekend: pijn op de borst[2], perifeer oedeem[2,3]
[1] bijwerking waargenomen met SIMBRINZA [2] aanvullende bijwerking waargenomen met monotherapie met brinzolamide [3] aanvullende bijwerking waargenomen met monotherapie met brimonidine	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dysgeusie was de meest voorkomende systemische bijwerking die werd geassocieerd met het gebruik van SIMBRINZA (3,4%). Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de passage van de oogdruppels in de nasofarynx via het nasolacrimaal kanaal en is hoofdzakelijk te wijten aan de brinzolamidecomponent van SIMBRINZA. Nasolacrimale occlusie of het zachtjes sluiten van het ooglid na instillatie kan het optreden van dit effect helpen verminderen (zie rubriek 4.2).

SIMBRINZA bevat brinzolamide, een sulfonamideremmer van koolzuuranhydrase met systemische absorptie. Gastro-intestinale, zenuwstelsel-, hematologische, renale en metabole effecten zijn in het algemeen geassocieerd met systemische koolzuuranhydraseremmers. Gelijksoortige bijwerkingen als die worden toegeschreven aan orale koolzuuranhydraseremmers kunnen optreden bij topische toediening.

Bijwerkingen die vaak zijn geassocieerd met de brimonidine component van SIMBRINZA zijn o.a. de ontwikkeling van oculaire allergische reacties, vermoeidheid en/of slaperigheid, en droge mond. Het gebruik van brimonidine is geassocieerd met minimale bloeddrukdalingen. Sommige patiënten die SIMBRINZA toegediend kregen, ervoeren dalingen van de bloeddruk vergelijkbaar met dalingen die werden waargenomen bij het gebruik van brimonidine als monotherapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bij overdosering van SIMBRINZA dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. De luchtwegen van de patiënt dienen te worden vrijgehouden.

Door de brinzolamidecomponent van SIMBRINZA kunnen verstoring van de elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijk effecten op het zenuwstelsel optreden. De elektrolytconcentraties in het serum (met name kalium) en de pH-waarden in het bloed moeten worden gecontroleerd.

Er is zeer beperkte informatie over accidentele inname van de brimonidinecomponent van SIMBRINZA bij volwassenen. De enige tot nu toe gemelde bijwerking was hypotensie. Er werd gemeld dat de hypotensieve episode werd gevolgd door rebound-hypertensie.

Er werd gemeld dat orale overdosering van andere alfa-2-agonisten symptomen veroorzaken zoals hypotensie, asthenie, braken, lethargie, sedatie, bradycardie, aritmieën, miose, apneu, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en stuipen.

Pediatrische patiënten

Er werden bij pediatrische personen ernstige bijwerkingen gemeld na onbedoelde inname van de brimonidinecomponent van SIMBRINZA. De personen ervoeren symptomen van CZS-depressie, typisch tijdelijke coma of een laag bewustzijnsniveau, lethargie, somnolentie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu, en opname op de intensive care met intubatie, indien geïndiceerd, was vereist. Er werd gemeld dat alle personen volledig herstelden, meestal binnen 6-24 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oogmiddelen, antiglaucoompreparaten en miotica, ATC-code: S01EC54

Werkingsmechanisme

SIMBRINZA bevat twee werkzame stoffen, brinzolamide en brimonidinetartraat. Deze twee componenten verlagen de intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom (OKHG) en oculaire hypertensie (OHT) door onderdrukking van de vorming van kamerwater in de processus ciliares van het oog. Hoewel zowel brinzolamide als brimonidine de IOD verlagen door het onderdrukken van de vorming van kamerwater, verschilt hun werkingsmechanisme.

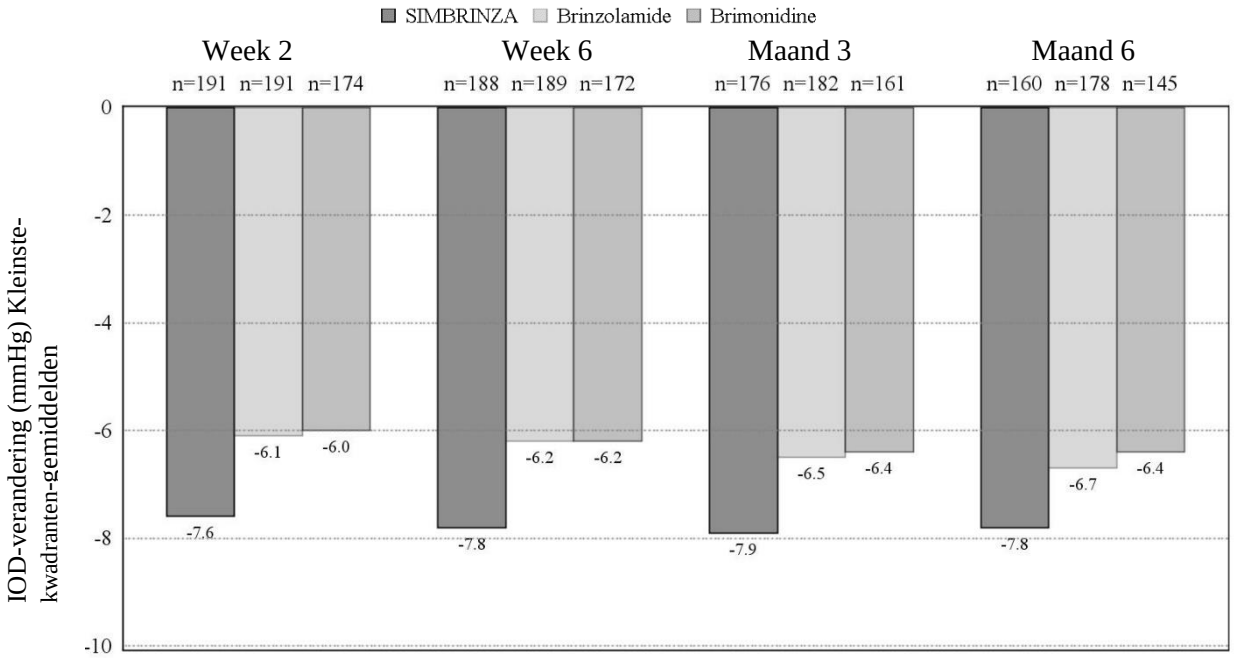
Brinzolamide werkt door remming van het enzym koolzuuranhydrase (CA-II) in het ciliair epitheel die de vorming van bicarbonaationen vermindert, met daaropvolgende vermindering van het natrium- en vloeistoftransport over het ciliair epitheel, wat leidt tot verminderde vorming van kamerwater. Brimonidine, een alfa-2 adrenerge agonist, remt het enzym adenylaatcyclase en onderdrukt de cAMP-afhankelijke vorming van kamerwater. Bovendien leidt toediening van brimonidine tot een toename van de uveasclerale uitstroom.

Farmacodynamische effecten

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Monotherapie
In een 6 maanden durende, gecontroleerde, *contribution-of-elements* klinische studie waaraan 560 patiënten met openkamerhoekglaucoom (inclusief pseudo-exfoliatie of pigmentdispersiecomponent) en/of oculaire hypertensie deelnamen die, naar de mening van de onderzoeker, onvoldoende onder controle waren met monotherapie of reeds meerdere IOD-verlagende geneesmiddelen gebruikten en die een gemiddelde dagelijkse IOD-uitgangswaarde hadden van 26 mmHg, was het gemiddelde dagelijks IOD-verlagende effect van SIMBRINZA, in een tweemaaldaagse dosis, ongeveer 8 mmHg. Statistisch superieure verlagingen van de gemiddelde dagelijkse IOD werden waargenomen met SIMBRINZA vergeleken met brinzolamide 10 mg/ml of brimonidine 2 mg/ml tweemaal daags gedoseerd bij alle bezoeken gedurende het gehele onderzoek (Afbeelding 1).

Afbeelding 1. Gemiddelde[a] dagelijkse (9 AM, + 2 uur + 7 uur) IOD-verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (mmHg) — *Contribution-of-elements*-onderzoek



[a]Kleinste-kwadraten-gemiddelden afgeleid uit een statistisch model dat rekening houdt met onderzoekscentrum, 9 AM uitgangswaarde van IOD-stratum en gecorreleerde IOD-metingen in de patiënt. Alle behandelingsverschillen (SIMBRINZA versus de individuele componenten) waren statistisch significant met p=0,0001 of minder.

De gemiddelde IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde op elk tijdstip bij elk bezoek waren hoger met SIMBRINZA (6 tot 9 mmHg) dan met monotherapie met hetzij brinzolamide (5 tot 7 mmHg) of brimonidine (4 tot 7 mmHg). Het gemiddelde percentage IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde met SIMBRINZA varieerde van 23 tot 34%. De percentages patiënten met een IOD-meting lager dan 18 mmHg waren bij 11 van de 12 beoordelingen tot en met maand 6 groter in de SIMBRINZA-groep dan in de Brinzolamide-groep en waren bij alle 12 beoordelingen tot en met maand 6 hoger in de SIMBRINZA-groep dan in de Brimonidine-groep. Op het +2 uur tijdstip (de tijd die overeenkomt met de werkzaamheidspiek in de ochtend) voor het primaire werkzaamheidsbezoek op maand 3, was het percentage patiënten met een IOD lager dan 18 mmHg 68,8% in de SIMBRINZA-groep, 42,3% in de Brinzolamide-groep en 44,0% in de Brimonidine-groep.

In een 6 maanden durende, gecontroleerde, non-inferioriteit klinische studie waaraan 890 patiënten met openkamerhoekglaucoom (inclusief pseudo-exfoliatie of pigmentdispersiecomponent) en/of oculaire hypertensie deelnamen die, naar de mening van de onderzoeker, onvoldoende onder controle waren met monotherapie of al meerdere IOD-verlagende geneesmiddelen gebruikten en die een gemiddelde dagelijkse IOD-uitgangswaarde hadden van 26 tot 27 mmHg, werd non-inferioriteit aangetoond van SIMBRINZA vergeleken met brinzolamide 10 mg/ml + brimonidine 2 mg/ml gelijktijdig gedoseerd bij alle bezoeken gedurende het gehele onderzoek met betrekking tot gemiddelde dagelijkse IOD-verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde (Tabel 1).

Tabel 1. Vergelijking van de gemiddelde dagelijkse IOD (mmHg)-verandering ten opzichte van de uitgangswaarde – non-inferioriteitsonderzoek

Bezoek	SIMBRINZA Gemiddelde[a]	Brinzolamide + Brimonidine Gemiddelde[a]	Verschil Gemiddelde[a] (95% BI)
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)
Maand 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
Maand 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)
[a] Kleinste-kwadraten-gemiddelden afgeleid uit een statistisch model dat rekening houdt met onderzoekscentrum, 9 AM uitgangswaarde van IOD-stratum en gecorreleerde IOD-metingen bij de patiënt.			

De gemiddelde IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde op elk tijdstip bij elk bezoek met SIMBRINZA of de individuele componenten die gelijktijdig werden toegediend waren vergelijkbaar (7 tot 10 mmHg). Het gemiddelde percentage IOD-verlagingen ten opzichte van de uitgangswaarde met SIMBRINZA varieerde van 25 tot 37%. De percentages patiënten met een IOD-meting lager dan 18 mmHg waren vergelijkbaar bij alle onderzoeksbezoeken van hetzelfde tijdstip tot en met maand 6 in de SIMBRINZA- en de Brinzolamide + Brimonidine-groep. Op het +2 uur tijdstip (de tijd die overeenkomt met de werkzaamheidspiek in de ochtend) voor het primaire werkzaamheidsbezoek op maand 3, was het percentage patiënten met een IOD lager dan 18 mmHg 71,6% in beide studiegroepen.

Aanvullende therapie
Klinische gegevens over het gebruik van SIMBRINZA als aanvulling op prostaglandine-analogen (PGA) toonden ook een superieure IOD-verlagende werkzaamheid van SIMBRINZA + PGA in vergelijking met alleen PGA. In studie CQVJ499A2401 toonde SIMBRINZA + PGA (d.w.z. travoprost, latanoprost of bimatoprost) een superieure IOD-verlagende werkzaamheid ten opzichte van de uitgangswaarde vergeleken met drager + PGA na 6 weken behandeling, met een verschil tussen de behandelingen in model-gecorrigeerde gemiddelde verandering in dagelijkse IOD ten opzichte van de uitgangswaarde van -3,44 mmHg (95% BI, -4,2, -2,7; p-waarde <0,001).

Klinische gegevens over het gebruik van SIMBRINZA als aanvulling op travoprost-timololmaleaat vaste dosiscombinatie oogdruppels toonden ook een superieure IOD-verlagende werkzaamheid van SIMBRINZA + travoprost-timololmaleaat oogdruppels in vergelijking met alleen travoprost-timololmaleaat. In studie CQVJ499A2402 toonden SIMBRINZA + travoprost-timololmaleaat oogdruppels een superieure IOD-verlagende werkzaamheid ten opzichte van de uitgangswaarde vergeleken met drager + travoprost-timololmaleaat oogdruppels na 6 weken behandeling, met een verschil tussen de behandelingen in model-gecorrigeerde gemiddelde verandering in dagelijkse IOD ten opzichte van de uitgangswaarde van -2,15 mmHg (95% BI, -2,8, -1,5; p-waarde <0,001).

Het veiligheidsprofiel van SIMBRINZA bij aanvullende therapie was vergelijkbaar met dat waargenomen bij SIMBRINZA monotherapie.

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid voor aanvullende therapie na 6 weken.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met SIMBRINZA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met glaucoom en oculaire hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na topisch oculaire toediening wordt brinzolamide geabsorbeerd via de cornea. De stof wordt ook geabsorbeerd in de systemische circulatie, waar hij sterk bindt aan koolzuuranhydrase in rode bloedcellen (RBC's). De plasmaconcentraties zijn zeer laag. De eliminatiehalfwaardetijd in volbloed is bij de mens verlengd (> 100 dagen) als gevolg van RBC koolzuuranhydrase-binding.

Brimonidine wordt snel in het oog geabsorbeerd na topische toediening. Bij konijnen werden in de meeste gevallen in minder dan een uur maximale oculaire concentraties bereikt. De maximumconcentraties in humaan plasma zijn < 1 ng/ml en worden bereikt binnen < 1 uur. De plasmaspiegels dalen binnen een halfwaardetijd van ongeveer 2-3 uur. Er treedt geen accumulatie op tijdens chronische toediening.

In een topisch oculaire klinische studie waarin de systemische farmacokinetiek van SIMBRINZA twee- of driemaal daags toegediend werd vergeleken met brinzolamide en brimonidine individueel toegediend met gebruikmaking van dezelfde twee doseringen, was de farmacokinetiek bij steady-state in volbloed van brinzolamide en N-desethylbrinzolamide vergelijkbaar bij het combinatieproduct en bij brinzolamide alleen toegediend. Ook was de steady-state plasmafarmacokinetiek van brimonidine uit de combinatie vergelijkbaar met die van brimonidine als het alleen werd toegediend, met uitzondering van de tweemaal daags SIMBRINZA-behandelingsgroep, waarvoor de gemiddelde $AUC_{0\text{-}12\ uur}$ ongeveer 25% lager was dan voor brimonidine alleen, tweemaal daags toegediend.

Distributie

Uit onderzoek met konijnen is gebleken dat er zich na topische toediening maximum brinzolamideconcentraties in het oog bevinden in de voorste weefsels, zoals cornea, conjunctiva, kamerwater en iris-corpus ciliare. Retentie in oogweefsels wordt verlengd door binding aan koolzuuranhydrase. Brinzolamide wordt matig (ongeveer 60%) gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Brimonidine vertoont affiniteit voor gepigmenteerde oogweefsels, voornamelijk de iris-corpus ciliare, omwille van zijn bekende melaninebindende eigenschappen. Klinische en niet-klinische veiligheidsgegevens tonen echter dat het goed wordt verdragen en veilig is bij chronische toediening.

Biotransformatie

Brinzolamide wordt gemetaboliseerd door hepatisch cytochroom P450 iso-enzymen, specifiek CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9. De primaire metaboliet is N-desethylbrinzolamide gevolgd door de N-desmethoxypropyl- en O-desmethyl-metabolieten alsook een N-propionzuuranaloog gevormd door oxidatie van de N-propyl-zijketen van O-desmethylbrinzolamide. Brinzolamide en N-desethylbrinzolamide remmen geen cytochroom P450 iso-enzymen bij concentraties van minimaal 100 maal boven de maximale systemische waarden.

Brimonidine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door hepatische aldehydeoxidase met vorming van 2-oxobrimonidine, 3-oxobrimonidine en 2,3-dioxobrimonidine als belangrijkste metabolieten. Oxidatieve splitsing van de imidazoline-ring in 5-bromo-6-guanidinoquinoxaline wordt ook waargenomen.

Eliminatie

Brinzolamide wordt hoofdzakelijk onveranderd geëlimineerd in de urine. Bij de mens was de brinzolamide en N-desethylbrinzolamide in de urine respectievelijk ongeveer 60 en 6% van de dosis. Gegevens bij ratten toonden enige biliaire excretie (ongeveer 30%), voornamelijk als metabolieten.

Brimonidine wordt voornamelijk geëlimineerd in de urine als metabolieten. Bij ratten en apen maakten urine-metabolieten 60 tot 75% uit van de orale of intraveneuze doses.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van brinzolamide is inherent niet-lineair, als gevolg van verzadigbare binding aan koolzuuranhydrase in volbloed en verschillende weefsels. De steady-state blootstelling neemt niet op dosisproportionele wijze toe.

Daarentegen vertoont brimonidine lineaire farmacokinetiek over het klinisch therapeutisch dosisbereik.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

SIMBRINZA is bestemd voor lokale werking binnen het oog. Beoordeling van de oculaire blootstelling bij de mens bij werkzame doses is niet haalbaar. De farmacokinetische/farmacodynamische relatie bij de mens voor IOD-verlaging is niet vastgesteld.

Andere speciale populaties

Onderzoeken om de effecten van leeftijd, ras en nier- of leverinsufficiëntie te bepalen zijn niet uitgevoerd met SIMBRINZA. Een onderzoek van brinzolamide bij Japanse versus niet-Japanse proefpersonen toonde een vergelijkbare systemische farmacokinetiek tussen de twee groepen. In een onderzoek van brinzolamide bij proefpersonen met nierinsufficiëntie werd een 1,6- tot 2,8-voudige toename van de systemische blootstelling aan brinzolamide en N-desethylbrinzolamide aangetoond tussen normale proefpersonen en proefpersonen met matig ernstige nierinsufficiëntie. Deze stijging in steady-state RBC-concentraties van stofgerelateerd materiaal remde de RBC koolzuuranhydrase-activiteit niet tot waarden die zijn geassocieerd met systemische bijwerkingen. Het combinatieproduct wordt echter afgeraden voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/minuut).

De C_{max}, AUC en eliminatiehalfwaardetijd van brimonidine zijn gelijkaardig bij oudere (> 65 jaar) personen in vergelijking met jongvolwassenen. De effecten van nier- en leverinsufficiëntie op de systemische farmacokinetiek van brimonidine zijn niet beoordeeld. Omwille van de lage systemische blootstelling aan brimonidine na topische oculaire toediening wordt verwacht dat veranderingen in plasmablootstelling niet klinisch relevant zijn.

Pediatrische patiënten

De systemische farmacokinetiek van brinzolamide en brimonidine, alleen of in combinatie, bij pediatrische patiënten is niet bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Brinzolamide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Effecten in niet-klinische reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevantie hebben voor het klinisch gebruik. Bij konijnen bleek er bij orale, maternaal toxische doses brinzolamide van maximaal 6 mg/kg/dag (261 maal de aanbevolen dagelijkse klinische dosis van 23 µg/kg/dag) geen effect op de foetale ontwikkeling te zijn. Bij ratten resulteerden doses van 18 mg/kg/dag (783 maal de aanbevolen dagelijkse klinische dosis), maar niet van 6 mg/kg/dag, in een geringe vermindering van de ossificatie van schedel en sternebrae van foetussen. Deze bevindingen werden geassocieerd met metabole acidose met verminderde toename van het lichaamsgewicht van de moederdieren en een verminderd foetaal gewicht. Dosisgerelateerde vermindering van het foetale gewicht werd waargenomen bij jongen van moederdieren die 2 tot 18 mg/kg/dag kregen. Tijdens lactatie was de concentratie waarbij geen bijwerkingen optraden bij de nakomelingen 5 mg/kg/dag.

Brimonidine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologietoxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Propyleenglycol
Carbomeer 974P
Boorzuur
Mannitol
Natriumchloride
Tyloxapol
Zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het aanpassen van de pH)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

8 ml ronde, ondoorzichtige flesjes van polyethyleen met een lage dichtheid (LDPE) met een LDPE druppelaartip en een witte polypropyleen schroefdop met 5 ml suspensie.

Doos met 1 of 3 flesjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/933/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2014
Datum van laatste verlenging: 20 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

S.A. Alcon Couvreur N.V.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
België

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou
08320 Barcelona
Spanje

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING 5 ml FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oogdruppels, suspensie
brinzolamide/brimonidinetartraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 2 mg brimonidinetartraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Benzalkoniumchloride, propyleenglycol, carbomeer 974P, boorzuur, mannitol, natriumchloride, tyloxapol, zoutzuur en/of natriumhydroxide (voor het aanpassen van de pH) en gezuiverd water. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oogdruppels, suspensie

1 x 5 ml
3 x 5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik goed schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oculair gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
4 weken na eerste opening weggooien.
Geopend:
Geopend (1):
Geopend (2):
Geopend (3):

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/14/933/001 1 x 5 ml
EU/1/14/933/002 3 x 5 ml

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

simbrinza

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oogdruppels
brinzolamide/brimonidinetartraat

Oculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml oogdruppels, suspensie
brinzolamide/brimonidinetartraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is SIMBRINZA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is SIMBRINZA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

SIMBRINZA bevat twee werkzame stoffen, brinzolamide en brimonidinetartraat. Brinzolamide behoort tot een groep geneesmiddelen die koolzuuranhydraseremmers worden genoemd en brimonidinetartraat behoort tot een groep geneesmiddelen die alfa-2 adrenerge receptoragonisten worden genoemd. Beide stoffen werken samen om de druk in het oog te verlagen.

SIMBRINZA wordt gebruikt om de druk in de ogen te verlagen bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder), die oogaandoeningen hebben die glaucoom of oculaire hypertensie worden genoemd, en bij wie hoge druk in de ogen niet effectief onder controle kan worden gebracht met één geneesmiddel.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor sulfonamiden (dit zijn bijvoorbeeld geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van diabetes en infecties en ook diuretica (waterafdrijvende middelen)).
- U gebruikt een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) (dit zijn bijvoorbeeld geneesmiddelen voor de behandeling van depressie of de ziekte van Parkinson) of bepaalde antidepressiva. Informeer uw arts als u antidepressiva gebruikt.
- U heeft ernstige nierproblemen.
- U heeft een te hoog zuurgehalte in uw bloed (een aandoening die hyperchloremische acidose wordt genoemd).
- Niet gebruiken bij baby's en kinderen jonger dan 2 jaar.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u nu last heeft of in het verleden last heeft gehad van:
- leverproblemen
- een type hoge druk in de ogen dat nauwekamerhoekglaucoom wordt genoemd
- droge ogen of hoornvliesproblemen
- coronaire hartziekte (de symptomen kunnen pijn of een beklemd gevoel op de borst, kortademigheid of verstikking zijn), hartfalen, hoge of lage bloeddruk
- een depressie
- een verstoorde of slechte bloedcirculatie (zoals de ziekte van Raynaud, het syndroom van Raynaud of onvoldoende bloedtoevoer naar de hersenen (cerebrale insufficiëntie)).
- ernstige huiduitslag of vervelling, blaarvorming en/of zweertjes in de mond na het gebruik van SIMBRINZA of andere verwante geneesmiddelen.

Wees extra voorzichtig met SIMBRINZA:
Ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld in verband met behandeling met brinzolamide. Stop met het gebruik van SIMBRINZA en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de klachten opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties beschreven in rubriek 4.

Als u zachte contactlenzen draagt, mag u de druppels niet gebruiken terwijl u de lenzen in uw ogen heeft. Zie onderstaande rubriek ‘Het dragen van contactlenzen - SIMBRINZA bevat benzalkoniumchloride’.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
SIMBRINZA is niet bedoeld voor gebruik door kinderen en jongeren onder de 18 jaar, aangezien het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep. Het is vooral belangrijk dat dit geneesmiddel niet gebruikt wordt bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie bovenstaande rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’), omdat het onwaarschijnlijk is dat het veilig is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast SIMBRINZA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, optometrist (opticien) of apotheker.

SIMBRINZA kan invloed hebben op of beïnvloed worden door andere geneesmiddelen die u gebruikt, waaronder andere oogdruppels voor de behandeling van glaucoom.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of gaat gebruiken:
- geneesmiddelen voor het verlagen van de bloeddruk
- geneesmiddelen voor het hart waaronder digoxine (gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen)
- andere geneesmiddelen voor glaucoom die ook gebruikt worden voor de behandeling van hoogteziekte die bekend staan als acetazolamide, methazolamide en dorzolamide
- geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de stofwisseling, zoals chloorpromazine, methylfenidaat en reserpine
- antivirale of antiretrovirale middelen (gebruikt voor de behandeling van hiv (het humane immunodeficiëntievirus)) of antibiotica
- antigist- of antischimmelmiddelen
- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of antidepressiva waaronder amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, mianserine, venlafaxine en duloxetine
- verdovingsmiddelen (anesthetica)
- kalmerings- of slaapmiddelen (sedativa), opiaten of barbituraten

Vertel het eveneens uw arts als de dosis van een van uw huidige geneesmiddelen wordt veranderd.

Waarop moet u letten met alcohol?
Als u regelmatig alcohol gebruikt, moet u contact opnemen met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. SIMBRINZA kan beïnvloed worden door alcohol.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met SIMBRINZA. Het gebruik van SIMBRINZA wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Gebruik SIMBRINZA niet tenzij dit duidelijk door uw arts wordt aangegeven.

Als u borstvoeding geeft, kan SIMBRINZA in uw moedermelk terechtkomen. Het gebruik van SIMBRINZA wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Uw zicht kan vlak na gebruik van SIMBRINZA enige tijd wazig of abnormaal zijn. Ook kan SIMBRINZA bij sommige patiënten duizeligheid, sufheid of vermoeidheid veroorzaken.

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines tot de symptomen zijn verdwenen.

Het dragen van contactlenzen - SIMBRINZA bevat benzalkoniumchloride

Dit geneesmiddel bevat 0,15 mg benzalkoniumchloride in elke 5 ml, overeenkomend met 0,03 mg/ml.

Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als u droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies (de doorzichtige voorste laag van het oog). Als u last krijgt van een abnormaal gevoel, steken of pijn in het oog na gebruik van dit middel, neem dan contact op met uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

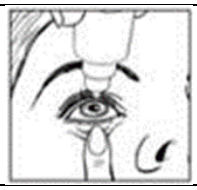
Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, optometrist (opticien) of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker.

Gebruik SIMBRINZA uitsluitend voor uw ogen. Niet inslikken of injecteren.

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één druppel in het aangedane oog of de aangedane ogen. Gebruik het iedere dag op hetzelfde tijdstip.

Hoe te gebruiken

Was uw handen voordat u begint.

	
1	2

Voor gebruik goed schudden.
Draai de dop van het flesje. Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit voordat u het geneesmiddel gebruikt.
De druppelaar niet met uw vingers aanraken bij het openen en sluiten van het flesje. Het zou de druppels kunnen besmetten.
Houd het flesje ondersteboven vast tussen uw duim en vingers.
Houd uw hoofd achterover.
Trek uw onderste ooglid naar beneden met een schone vinger tot er een 'zakje' ontstaat tussen het ooglid en het oog. De druppel moet hierin vallen (figuur 1).
Breng het uiteinde van het flesje vlakbij uw oog. Gebruik hiervoor een spiegel als u dat handig vindt.
Raak uw oog of ooglid, de omringende gebieden of andere oppervlakken niet met de druppelaar aan. Dat zou de druppels kunnen besmetten.
Druk zachtjes op de onderkant van het flesje zodat er één druppel SIMBRINZA uitkomt.
Knijp niet in het flesje: het is zodanig ontworpen dat een zachte druk op de onderkant voldoende is (figuur 2).

Om de hoeveelheid geneesmiddel die in de rest van uw lichaam terecht zou kunnen komen na de toediening van de oogdruppel te verminderen, moet u uw oog sluiten en met een vinger gedurende minstens 2 minuten zachtjes in de hoek van uw oog naast de neus drukken.

Als u in beide ogen druppels gebruikt, moet u de stappen voor het andere oog herhalen. Het is niet nodig om het flesje te sluiten en te schudden voordat u de druppel toedient in uw andere oog. Draai onmiddellijk na gebruik de dop weer stevig op het flesje.

Als u andere oogdruppels gebruikt naast SIMBRINZA, moet u minstens vijf minuten wachten tussen het gebruik van SIMBRINZA en van de andere druppels.

Als er een druppel naast uw oog terechtkomt, probeer het dan opnieuw.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Spoel uw oog met warm water. Gebruik geen druppels meer tot het tijd is voor uw volgende normale dosis.

Volwassenen die per ongeluk geneesmiddelen met brimonidine hebben ingeslikt, ervoeren een verlaagde hartslag, daling van de bloeddruk die kan worden gevolgd door verhoogde bloeddruk, hartfalen, ademhalingsproblemen en effecten op het centrale zenuwstelsel. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als dit zich voordoet.

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij kinderen die per ongeluk geneesmiddelen hebben ingeslikt die brimonidine bevatten. De verschijnselen zijn slaperigheid, slapheid, lage lichaamstemperatuur, bleekheid en ademhalingsproblemen. Als dit gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Als SIMBRINZA per ongeluk werd ingeslikt, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Ga verder met de volgende dosis zoals gepland. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Gebruik niet meer dan tweemaal daags één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen).

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Stop niet met het gebruik van SIMBRINZA zonder dit eerst met uw arts te bespreken. Als u stopt met het gebruik van SIMBRINZA zal de druk in uw oog niet onder controle worden gehouden, wat zou kunnen leiden tot verlies van het gezichtsvermogen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende bijwerkingen ervaart, moet u stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk medische hulp inroepen, want dit kunnen verschijnselen zijn van een reactie op het geneesmiddel. De frequentie van een allergische reactie op dit geneesmiddel is niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden).

- Ernstige huidreacties, waaronder huiduitslag of roodheid of jeuk op uw lichaam of in de ogen
- Ademhalingsproblemen
- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u extreme vermoeidheid voelt of duizelig wordt.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen met SIMBRINZA en andere geneesmiddelen die alleen brinzolamide of brimonidine bevatten.

Stop met het gebruik van SIMBRINZA en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van de volgende klachten opmerkt:

- roodachtige, niet-verhoogde, ronde of schietschijfachtige vlekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of aan mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse).

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Effecten in het oog: allergische conjunctivitis (oogallergie), ontsteking van het oogoppervlak, oogpijn, oogongemak, wazig of abnormaal zicht, rood oog
- Algemene bijwerkingen: zich suf voelen, duizeligheid, vieze smaak in de mond, droge mond

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- Effecten in het oog: beschadiging van het oogoppervlak met verlies van cellen, ontsteking van het ooglid, afzettingen op het oogoppervlak, gevoeligheid voor licht, zwelling van het oog (met effect op het hoornvlies of het ooglid), droog oog, oogafscheiding, waterig oog, roodheid van het ooglid, abnormaal of verminderd gevoel in het oog, vermoeide ogen, verminderd zicht, dubbelzien, productdeeltjes in de ogen.
- Algemene bijwerkingen: verlaagde bloeddruk, pijn op de borst, onregelmatige hartslag, trage of snelle hartslag, hartkloppingen, slapeloosheid, nachtmerries, depressie, algehele zwakte, hoofdpijn, duizeligheid, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, algemeen gevoel van onbehagen, geheugenverlies, kortademigheid, astma, neusbloedingen, verkoudheidssymptomen, droge neus of keel, zere keel, keelirritatie, hoesten, loopneus, verstopte neus, niezen, sinusinfectie (voorhoofdsholteontsteking), verstopping van de borst, oorsuizen, spijsverteringsproblemen (indigestie), darmgas of maagpijn, misselijkheid, diarree, braken, abnormaal gevoel in de mond, verergering van allergische symptomen op de huid, huiduitslag, abnormaal gevoel van de huid, haarverlies, jeuk over het hele lichaam, verhoogde hoeveelheid chloor in het bloed of verlaagd aantal rode bloedcellen zoals gezien bij een bloedonderzoek, pijn, rugpijn, spierpijn of -spasme, nierpijn zoals lage rugpijn, verminderde zin in seks, seksuele problemen bij mannen.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
- Effecten in het oog: kleinere pupil
- Algemene bijwerkingen: flauwvallen, verhoogde bloeddruk

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- Effecten in het oog: verminderde groei van de wimpers
- Algemene bijwerkingen: bevingen, verminderd gevoel, verlies van smaak, abnormale leverfunctiewaarden zoals gezien bij een bloedonderzoek, zwelling van het gezicht, gewrichtspijn, vaak urineren, pijn op de borstkas, zwelling van de armen en benen, roodachtige, niet-verhoogde, ronde of schietschijfachtige vlekken op de romp, vaak met centrale blaren, huidafschilfering, zweren in of aan mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, die kunnen worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten. Deze ernstige huiduitslag kan mogelijks levensbedreigend zijn (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse).

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, optometrist (opticien) of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesje en op het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gooi het flesje 4 weken na de eerste opening weg om infecties te voorkomen en gebruik een nieuw flesje. Noteer de datum van opening op het doosje in de daarvoor bestemde ruimte.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn brinzolamide en brimonidinetartraat. 1 ml suspensie bevat 10 mg brinzolamide en 2 mg brimonidinetartraat wat gelijk is aan 1,3 mg brimonidine.
- De andere stoffen in dit middel zijn benzalkoniumchloride (zie rubriek 2 'Het dragen van contactlenzen - SIMBRINZA bevat benzalkoniumchloride'), propyleenglycol, carbomeer 974P, boorzuur, mannitol, natriumchloride, tyloxapol, zoutzuur en/of natriumhydroxide en gezuiverd water.

Er worden kleine hoeveelheden zoutzuur en/of natriumhydroxide toegevoegd om de zuurgraad (pH-waarden) op peil te houden.

Hoe ziet SIMBRINZA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
SIMBRINZA oogdruppels, suspensie, is een vloeistof (witte tot gebroken witte suspensie) die wordt geleverd in een verpakking met één of drie plastic flesjes van 5 ml met een schroefdop.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

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

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
BE-2870 Puurs
België

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Neurenberg
Duitsland

Siegfried El Masnou, S.A.
Camil Fabra 58
El Masnou,
08320 Barcelona
Spanje

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.