

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 5 mg timolola (v obliki timololijevega maleata).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 0,10 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, suspenzija (kapljice za oko)

Bela do belkasta, enakomerna suspenzija, pH 7,2 (približno).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje očesnega tlaka pri odraslih bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, pri katerih z monoterapijo ni mogoče doseči zadostnega znižanja očesnega tlaka (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih, vključno s starostniki

Odmerek je ena kapljica zdravila AZARGA v veznično vrečko prizadetega očesa (oči) dvakrat na dan.

Z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali vek bolnik zmanjša sistemsko absorpcijo zdravila, kar lahko vodi tudi do zmanjšanja njegovih sistemskih neželenih učinkov in do močnejšega lokalnega delovanja (glejte poglavje 4.4).

Če si bolnik pozabi vkapati posamezen odmerek zdravila AZARGA, naj nadaljuje zdravljenje z naslednjim odmerkom po načrtu. Odmerek ne sme biti večji od ene kapljice v prizadeto oko (oči) dvakrat na dan.

Pri zamenjavi drugega očesnega zdravila proti glavkomu z zdravilom AZARGA naj bolnik najprej preneha uporabljati drugo zdravilo in začne šele naslednji dan uporabljati zdravilo AZARGA.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila AZARGA pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Jetrna in ledvična okvara

Študij z zdravilom AZARGA ali s timololom 5 mg/ml kapljice za oko pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro niso izvedli. Pri bolnikih z jetrno okvaro ali pri tistih z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

Zdravila AZARGA še niso preskušali pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina <30 ml/min) ali pri tistih s hiperkloremično acidozo (glejte poglavje 4.3). Ker se brinzolamid in njegov glavni presnovek izločata predvsem skozi ledvice, je zdravilo AZARGA kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo AZARGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Bolnikom morate naročiti, naj pred uporabo dobro pretresejo kapalni vsebnik. Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporka ohlapen, ga je treba pred uporabo zdravila odstraniti.

Kontaminacijo vrha kapalke in suspenzije preprečimo tako, da pazimo, da se z vrhom kapalke kapalnega vsebnika ne dotaknemo vek, kože v bližini ali drugih površin. Bolnike poučite, da mora biti kapalni vsebnik tesno zaprt, ko ni v uporabi.

Če bolnik uporablja več kot eno topikalno očesno zdravilo, naj zdravila uporablja z razmikom najmanj 5 minut. Mazila za oko naj uporabi nazadnje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta,
- preobčutljivost na sulfonamide (glejte poglavje 4.4),
- reaktivna bolezen dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v pretekli anamnezi, ali huda kronična obstruktivna bolezen,
- sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusa, sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje, ki ga ni mogoče nadzorovati s srčnim spodbujevalnikom, očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok,
- hud alergijski rinitis,
- hiperkloremična acidoza (glejte poglavje 4.2),
- huda ledvična okvara.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistemske učinki

- Brinzolamid in timolol se absorbirata sistemsko. Zaradi zaviralca adrenergičnih receptorjev beta v zdravilu (timolola) se lahko pojavijo enake vrste srčnožilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov, kot so jih opazili pri sistemskih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni očesni uporabi zdravila je manjša kot pri njegovi sistemski uporabi. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.
- Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AZARGA, se zaradi njegove sistemske absorpcije lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, ki so značilne za sulfonamidne derivate, kar vključuje Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Zdravnik naj ob predpisovanju zdravila bolnika seznani z znaki in simptomi kožnih reakcij in nato bolnika skrbno spremlja glede pojavljanja kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti za zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom AZARGA takoj ukiniti.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem), ter hipotenzijo je treba zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta kritično oceniti in upoštevati možnost zdravljenja z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike s srčnožilnimi boleznimi je treba spremljati, da boste pri njih pravočasno ugotovili znake poslabševanja bolezni in morebitne neželene učinke.

Zaradi neugodnega delovanja zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta na čas srčnega prevajanja jih smete pri bolnikih s srčnim blokom prve stopnje uporabljati le previdno.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami oziroma boleznimi perifernega ožilja (npr. s hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali z Raynaudovim sindromom) je treba zdraviti previdno.

Hipertiroidizem

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo znake hipertiroidizma.

Mišična slabost

Pri uporabi zdravil z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so poročali o okrepljeni mišični slabosti, združljivi z določenimi miastenjskimi simptomi (kot so diplopija, ptoza in splošna slabost).

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta so poročali o učinkih na dihalo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo. Zdravilo AZARGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ali zmerno kronično obstruktivsko pljučno boleznijo (KOPB) in le če njegove potencialne koristi odtehtajo morebitno tveganje.

Hipoglikemija, sladkorna bolezen

Zaviralce adrenergičnih receptorjev beta je treba uporabljati previdno pri bolnikih s spontanimi napadi hipoglikemije ter pri tistih z nestabilno sladkorno boleznijo, ker lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja

Zdravilo AZARGA vsebuje brinzolamid, ki sodi v skupino sulfonamidov. Pri njegovi topikalni uporabi se lahko pojavijo enake vrste neželenih učinkov, kot se pojavljajo pri sulfonamidih. Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Zaradi možnega tveganja za metabolično acidozo je treba to zdravilo uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro. Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti na zdravilo, prenehajte z njegovo uporabo.

Miselna pozornost

Uporaba peroralnih zaviralcev karboanhidraze lahko zmanjša sposobnost bolnika za opravljanje nalog, ki zahtevajo miselno pozornost in/ali telesno koordinacijo. Zdravilo AZARGA se absorbira sistemsko, zato se to lahko zgodi tudi pri njegovi topikalni uporabi.

Anafilaktične reakcije

Bolniki z atopičnimi boleznimi ali hudimi anafilaktičnimi reakcijami na številne različne alergene v pretekli anamnezi so lahko med jemanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta bolj odzivni na večkratno izpostavljenost takim alergenom in neodzivni na običajne odmerke adrenalina, ki ga uporabljamo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstop žilnice

Med uporabo zdravil za zaviranje izločanja očesne vodke (npr. timolola, acetazolamida) so poročali o odstopu žilnice po filtracijskih posegih.

Kirurška anestezija

Očesna zdravila z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke beta agonistov npr. učinke adrenalina. Če bolnik prejema timolol, mora biti o tem obveščen tudi anesteziolog.

Sočasna terapija

Učinki na očesni tlak ali znani učinki sistemskega zaviranja adrenergičnih receptorjev beta so lahko okrepljeni pri dajanju timolola bolnikom, ki že prejemajo sistemski zaviralec adrenergičnih receptorjev beta. Odziv teh bolnikov na zdravljenje je torej treba skrbno spremljati. Tudi uporaba dveh topikalnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta ali dveh lokalnih zaviralcev karboanhidraze ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze skupaj z zdravilom AZARGA, obstaja nevarnost za aditivno delovanje z znanimi sistemskimi učinki zaviralcev karboanhidraze. Sočasne uporabe zdravila AZARGA in peroralnega zaviralca karboanhidraze niso proučevali in torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Učinki na oko

Izkušnje z uporabo zdravila AZARGA pri zdravljenju bolnikov s psevdoeksfoliativnim glavkomom ali pigmentnim glavkomom so omejene. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost, priporočljivo pa je tudi skrbno spremljanje očesnega tlaka.

Zdravila AZARGA še niso preskušali pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja, zato ga pri njih ne priporočamo.

Očesni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Morebitnega vpliva brinzolamida na delovanje roženičnega endotelija še niso raziskovali pri bolnikih z okvaro roženice (še posebej pri tistih z majhnim številom endotelijskih celic). Natančneje, v raziskavah niso obravnavali bolnikov, ki nosijo kontaktne leče, zato priporočamo skrbno spremljanje teh bolnikov med uporabo brinzolamida, saj lahko zaviralci karboanhidraze vplivajo na hidracijo roženice. To lahko vodi v dekompenzacijo ter edem roženice in bi nošenje kontaktnih leč lahko povečalo tveganje za okvaro roženice. Tudi pri drugih bolnikih z okvaro roženice, npr. pri tistih s sladkorno boleznijo ali distrofijo roženice, priporočamo skrbno spremljanje bolnika.

Zdravilo AZARGA lahko uporabljajo nosilci kontaktnih leč s skrbnim spremljanjem (glejte spodaj pod 'Benzalkonijev klorid').

Benzalkonijev klorid

Zdravilo AZARGA vsebuje benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje očesa in je zanj tudi znano, da spremeni barvo mehkih kontaktnih leč. Stiku z mehкими kontaktnimi lečami se je treba izogibati. Bolnikom svetujte, naj kontaktne leče odstranijo pred vkapanjem zdravila AZARGA in naj po vkapanju počakajo še 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Poročali so tudi, da benzalkonijev klorid povzroča točkasto keratopatijo ali toksično ulcerozno keratopatijo ali oboje. Skrbno spremljanje je potrebno pri pogosti ali daljši uporabi.

Jetrna okvara

Zdravilo AZARGA je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij medsebojnega delovanja drugih zdravil z zdravilom AZARGA niso izvedli.

Zdravilo AZARGA vsebuje brinzolamid, ki je zaviralec karboanhidraze in čeprav se uporablja topikalno, se absorbira tudi sistemsko. Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo AZARGA, je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze skupaj z brinzolamid kapljicami za oko, obstaja nevarnost za aditivno delovanje z znanimi sistemskimi učinki zaviralcev karboanhidraze. Sočasna uporaba kapljic za oko, ki vsebujejo brinzolamid, in peroralnega zaviralca karboanhidraze ni priporočljiva.

Izoencimi citokroma P-450, ki so odgovorni za presnovo brinzolamida, so CYP3A4 (glavni), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Pričakujemo, da bodo zaviralci izoencima CYP3A4, kot npr. ketokonazol, itraconazol, klotrimazol, ritonavir in troleandomicin zavrli presnovo brinzolamida preko CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 svetujemo previdnost. Vendar pa je kopičenje brinzolamida malo verjetno, saj se zdravilo izloča predvsem preko ledvic. Brinzolamid ni zaviralec izoencimov citokroma P-450.

Pri sočasni uporabi očesne raztopine zaviralca adrenergičnih receptorjev beta s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatikomimetiki ali gvanetidinom obstaja možnost aditivnega delovanja, ki vodi do hipotenzije ali izrazite bradikardije ali obojega.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zmanjšajo odziv na adrenalin, ki se uporablja za zdravljenje anafilaktičnih reakcij. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z atopijo ali anafilaksijo v pretekli anamnezi (glejte poglavje 4.4).

Med jemanjem zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta lahko pride do okrepljene hipertenzivne reakcije pri nagli odtegnitvi klonidina. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi tega zdravila s klonidinom.

Pri sočasnem zdravljenju s timololom in zaviralci izoencima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) so poročali o okrepljeni sistemski beta blokadi (npr. zmanjšani srčni frekvenci in depresiji). Potrebna je previdnost.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko okrepijo hipoglikemično delovanje antidiabetikov. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Občasno so poročali o midriazi, ki se je pojavila kot posledica sočasne uporabe očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov glede uporabe očesnega brinzolamida ali timolola pri nosečnicah. Študije na živalih s sistemskim dajanjem brinzolamida so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, glejte poglavje 5.3. Zdravila AZARGA ne smete uporabljati med nosečnostjo, če ni nujno potrebno. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov zdravila, kažejo pa tveganje za intrauterini zastoj rasti ploda pri peroralni uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome zavore adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če je mati uporabljala zaviralce adrenergičnih receptorjev beta do poroda. Če mati uporablja zdravilo AZARGA do poroda, je treba novorojenčka skrbno spremljati v prvih nekaj dneh življenja.

Dojenje

Ni znano, ali se očesni brinzolamid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se brinzolamid po peroralni uporabi izloča v mleko samic, glejte poglavje 5.3.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko, vendar pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bodo v materino mleko prišle zadostne količine zdravila, da bi povzročile klinične simptome zaviranja adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčku. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Vendar pa tveganja za dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom AZARGA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij za vrednotenje učinka topikalne okularne uporabe zdravila Azarga na plodnost pri človeku niso izvedli.

Neklinični podatki ne kažejo učinkov bodisi brinzolamida ali timolola na plodnost pri moških ali ženskah po peroralnem odmerjanju in tudi pri uporabi zdravila AZARGA ni pričakovati učinkov zdravila na plodnost pri moških ali ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AZARGA ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Začasno zamegljen vid ali druge motnje vida lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Če ima po vkapanju bolnik zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati s stroji.

Zaviralci karboanhidraze lahko zmanjšajo sposobnost za opravljanje del, pri katerih je potrebna miselna zbranost ali dobra telesna koordinacija ali oboje (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se v kliničnih študijah pojavili pri približno 2 % do 7 % bolnikov, so bili zamegljen vid, draženje očesa in očesna bolečina.

Seznam neželenih učinkov

Spodaj navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila AZARGA in posameznih učinkovin, brinzolamida in timolola. Razvrščeni so v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev po organskih sistemih	Najprimernejši izraz po klasifikaciji MedDRA (v. 18.0)
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Neznana</u> : nazofaringitis ³ , faringitis ³ , sinusitis ³ , rinitis ³
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Občasni</u> : zmanjšano število levkocitov ¹ <u>Neznana</u> : zmanjšano število eritrocitov ³ , povečana koncentracija klorida v krvi ³
Bolezni imunskega sistema	<u>Neznana</u> : anafilaksa ² , anafilaktični šok ¹ , sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom ² , lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem ² , preobčutljivostjo ¹ , urtikarijo ² , pruritusom ²
Presnovne in prehranske motnje	<u>Neznana</u> : hipoglikemija ²
Psihiatrične motnje	<u>Redki</u> : nespečnost ¹ <u>Neznana</u> : halucinacije ² , depresija ¹ , izguba spomina ² , apatija ³ , depresivno razpoloženje ³ , zmanjšan libido ³ , nočne more ^{2,3} , živčnost ³
Bolezni živčevja	<u>Pogosti</u> : disgevizija ¹ <u>Neznana</u> : ishemija možgan ² , cerebrovaskularni inzult ² , sinkopa ² , okrepljeni znaki in simptomi miastenije gravis ² , somnolenca ³ , motnje motorike ³ , amnezija ³ , motnje spomina ³ , parestezija ^{2,3} , tremor ³ , hipoestezija ³ , agevzija ³ , omotica ¹ , glavobol ¹

Očesne bolezni	<u>Pogosti</u>: točkasti keratitis¹, zamegljen vid¹, očesna bolečina¹, draženje očesa¹ <u>Občasni</u>: keratitis^{1,2,3}, suho oko¹, prisotno obarvanje roženice z vitalnim barvilom¹, izcedek iz očesa¹, očesni pruritus¹, občutek tujka v očeh¹, očesna hiperemija¹, hiperemija veznice¹ <u>Redki</u>: erozija roženice¹, migljanje v sprednjem očesnem prekatu¹, fotofobija¹, povečano solzenje¹, hiperemija beločnice¹, eritem veke¹, kraste na robovih vek¹ <u>Neznana</u>: povečano razmerje med jamico in diskusom vidnega živca³, odstop žilnice po filtracijskem posegu² (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi), keratopatija³, okvara roženičnega epitelijskega sloja³, bolezen roženičnega epitelijskega sloja³, zvišan očesni tlak³, obloge na očesu³, pege na roženici³, edem roženice³, zmanjšana občutljivost roženice², konjunktivitis³, vnetje Meibomovih žlez³, diplopija^{2,3}, bleščanje³, fotopsija³, zmanjšana ostrina vida³, okvara vida¹, pterigij³, neprijeten občutek v očesu³, suhi keratokonjunktivitis³, hipoestezija očesa³, pigmentacija beločnice³, cista pod veznico³, motnje vida³, otekanje očesa³, očesna alergija³, madaroza³, bolezen očesnih vek³, edem očesnih vek¹, ptoza²
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>Neznana</u> : vertigo ³ , tinitus ³
Srčne bolezni	<u>Pogosti</u>: zmanjšan srčni utrip¹ <u>Neznana</u>: srčni zastoj², srčno popuščanje², kongestivno srčno popuščanje², atrioventrikularni blok², kardiorespiratorna striska³, angina pectoris³, bradikardija^{2,3}, nepravilen srčni utrip³, aritmija^{2,3}, palpitacije^{2,3}, tahikardija³, povečan srčni utrip³, bolečine v prsih², edem²
Žilne bolezni	<u>Občasni</u>: znižan krvni tlak¹ <u>Neznana</u>: hipotenzija², hipertenzija³, zvišan krvni tlak¹, Raynaudov fenomen², hladne dlani in stopala²
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Občasni</u>: kašelj¹ <u>Redki</u>: orofaringealna bolečina¹, rinoreja¹ <u>Neznana</u>: bronhospazem² (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo), dispneja¹, astma³, epistaksa¹, prevelika bronhialna reaktivost³, draženje žrela³, kongestija nosne sluznice³, kongestija zgornjih dihalnih poti³, kapljanje izcedka po zadnji strani žrela³, kihanje³, suh nos³
Bolezni prebavil	<u>Neznana</u> : bruhanje ^{2,3} , bolečine v zgornjem delu trebuha ¹ , bolečine v trebuhu ² , diareja ¹ , suha usta ¹ , navzea ¹ , ezofagitis ³ , dispepsija ^{2,3} , neprijeten občutek v trebuhu ³ , neprijeten občutek v želodcu ³ , pogosto odvajanje blata ³ , bolezen prebavil ³ , hipoestezija ust ³ , parestezija ust ³ , napenjanje ³
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Neznana</u> : nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ³
Bolezni kože in podkožja	<u>Neznana</u> : Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4), urtikarija ³ , makulopapulozni izpuščaj ³ , generalizirani pruritus ³ , občutek napete kože ³ , dermatitis ³ , alopecija ¹ , psoriazi podoben izpuščaj ali poslabšanje psoriaze ² , izpuščaj ¹ , eritem ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Neznana</u> : mialgija ¹ , mišični krči ³ , artralgijske bolečine ³ , bolečine v hrbtu ³ , bolečine v udih ³
Bolezni sečil	<u>Občasni</u>: prisotna kri v urinu¹ <u>Neznana</u>: ledvične bolečine³, polakisurija³
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Neznana</u> : motnje erekcije ³ , spolne motnje ² , zmanjšana spolna slaz ²

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Občasni</u> : splošno slabo počutje ^{1,3} <u>Neznana</u> : bolečine v prsih ¹ , bolečine ³ , utrujenost ¹ , astenija ^{2,3} , neprijeten občutek v prsnem košu ³ , občutek vznemirjenosti ³ , razdražljivost ³ , periferni edem ³ , vidni ostanki zdravila ³
Preiskave	<u>Občasni</u> : povečana koncentracija kalija v krvi ¹ , povečana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi ¹

¹ neželeni učinki, ki so jih opazili za zdravilo Azarga

² dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji s timololom

³ dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri monoterapiji z brinzolamidom

Opis izbranih neželenih učinkov

Disgevizija (grenak ali nenavaden okus v ustih po vkapanju zdravila) je bila pogosto prijavljen sistemski neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila AZARGA v kliničnih preskušanjih. Verjetno ga povzroča prehajanje kapljic za oko v nazofarinks skozi nazolakrimalni kanal, pripisujejo pa ga brinzolamidu. Pogostnost tega pojava lahko zmanjšamo z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali z nežnim priprtjem veke po vkapanju zdravila (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo AZARGA vsebuje brinzolamid, ki je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze s sistemsko absorpcijo. Uporaba sistemskih zaviralcev karboanhidraze je običajno združena s pojavom učinkov na prebavila, živčevje, kri, ledvice in presnovo. Enake vrste neželenih učinkov, kot jih pripisujejo peroralnim zaviralcem karboanhidraze, se lahko pojavljajo tudi pri topikalni uporabi.

Timolol se absorbira v sistemski krvni obtok in lahko povzroči podobne neželene učinke, kot so jih opazili pri sistemski uporabi zdravil z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Našteti neželeni učinki zajemajo tudi tiste, ki so jih opazili pri uporabi zdravil iz razreda očesnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Dodatni neželeni učinki, povezani z uporabo posameznih sestavin zdravila, ki bi se lahko pojavili tudi pri uporabi zdravila AZARGA, so vključeni v zgornjo tabelo. Incidenca sistemskih neželenih učinkov po topikalni očesni uporabi je manjša kot pri sistemski uporabi. Glede zmanjšanja sistemske absorpcije zdravila glejte poglavje 4.2.

Pediatrična populacija

Zdravilo AZARGA ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru nenamernega zaužitja prevelikega odmerka zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, lahko simptomi vključujejo bradikardijo, hipotenzijo, srčno popuščanje in bronhospazem.

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila AZARGA kapljice za oko, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Zaradi brinzolamida se lahko pojavijo motnje ravnovesja elektrolitov, acidoza in morda tudi učinki na osrednje živčevje. Spremljati morate serumske koncentracije elektrolitov (še posebej kalija) in pH vrednost krvi. Študije so pokazale, da se timolol ne odstranjuje zlahka z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očne bolezni, zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo AZARGA vsebuje dve zdravilni učinkovini: brinzolamid in timololijev maleat. Ti dve sestavini znižata zvišan očesni tlak predvsem z zmanjševanjem izločanja prekatne vodke, vendar to dosežeta z različnima načinoma delovanja. Kombiniran učinek teh dveh zdravilnih učinkovin vodi do dodatnega znižanja očesnega tlaka v primerjavi z vsako od obeh spojin posamezno.

Brinzolamid je močan zaviralec človeškega encima karboanhidraze II (CA-II), prevladujočega izoencima v očesu. Inhibicija karboanhidraze v ciliarnih izrastkih očesa zmanjša izločanje prekatne vodke, verjetno tako, da upočasni nastajanje bikarbonatnih ionov in s tem zmanjša transport natrija in tekočine.

Timolol je neselektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev, ki nima lastnega simpatikomimetičnega delovanja, neposrednega zaviralnega delovanja na miokard ali stabilizacijskega delovanja na membrane. Tonografske in fluorofotometrične študije pri človeku kažejo, da timolol predvsem povzroča zmanjšano nastajanje prekatne vodke in rahlo poveča njeno odtekanje.

Farmakodinamični učinki

Klinični učinki

V dvanajstmesečnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, za katere so raziskovalci menili, da bi jim koristila kombinirana terapija, in ki so imeli začetno srednjo vrednost očesnega tlaka od 25 do 27 mmHg, je bila srednja vrednost znižanja očesnega tlaka pri uporabi zdravila AZARGA dvakrat na dan od 7 do 9 mmHg. Pri vseh obiskih bolnikov so v vseh časovnih točkah dokazali, da kar zadeva srednjo vrednost znižanja očesnega tlaka, zdravilo AZARGA ni slabše od dorzolamida v odmerku 20 mg/ml s timololom v odmerku 5 mg/ml.

V šestmesečni nadzorovani klinični študiji pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo in začetno srednjo vrednostjo očesnega tlaka od 25 do 27 mmHg je srednja vrednost znižanja očesnega tlaka pri uporabi zdravila AZARGA dvakrat na dan znašala od 8 do 9 mmHg, kar je bilo do 3 mmHg več kot pri brinzolamidu v odmerku 10 mg/ml dvakrat na dan in do 2 mmHg več kot pri timololu v odmerku 5 mg/ml dvakrat na dan. Ugotovili so tudi statistično večje zmanjšanje srednje vrednosti očesnega tlaka, tako v primerjavi z brinzolamidom kot s timololom, ob vseh časovnih točkah in vseh obiskih skozi ves čas trajanja študije.

V treh nadzorovanih kliničnih študijah je bil neprijeten občutek v očesu po vkapanju zdravila AZARGA bistveno manjši kot pri uporabi dorzolamida v odmerku 20 mg/ml s timololom v odmerku 5 mg/ml.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po topikalni okularni uporabi zdravila se brinzolamid in timolol absorbirata skozi roženico in v sistemski krvni obtok. V farmakokinetični študiji so zdravi preiskovanci jemali brinzolamid (1 mg) peroralno dvakrat na dan v času 2 tednov, da bi skrajšali čas za doseganje stanja dinamičnega ravnovesja pred uvedbo zdravila AZARGA. Po odmerjanju zdravila AZARGA dvakrat na dan v času 13 tednov je bila povprečna koncentracija brinzolamida v eritrocitih v 4. tednu $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, v

10. tednu $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ in v 15. tednu $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$, kar kaže, da se je ohranjala eritrocitna koncentracija brinzolamida v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po uporabi zdravila AZARGA je bila v stanju dinamičnega ravnovesja srednja največja plazemska koncentracija C_{max} za timolol zmanjšana za 27 %, vrednost $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ za timolol pa za 28 % (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$) v primerjavi z uporabo timolola v odmerku 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Manjša sistemska izpostavljenost timololu po uporabi zdravila AZARGA ni bila klinično pomembna. Po vkapanju zdravila AZARGA je bila srednja vrednost C_{max} za timolol dosežena po $0,79 \pm 0,45$ urah.

Porazdelitev

Brinzolamid se zmerno veže na plazemske proteine (približno 60 %). Zaradi velike afinitete za vezavo na CA-II in v manjši meri tudi na CA-I se porazdeli pretežno v eritrocitih. Tudi njegov aktivni N-desetilni presnovek se kopiči v eritrocitih, kjer se veže predvsem na CA-I. Zaradi afinitete brinzolamida in njegovega presnovka za eritrocitni in tkivni CA so njegove plazemske koncentracije nizke.

Podatki o porazdelitvi brinzolamida v očesnih tkivih pri kuncih so pokazali, da lahko timolol izmerimo v prekatni vodki do 48 ur po uporabi zdravila AZARGA. V človeški plazmi najdemo timolol do 12 ur po uporabi zdravila AZARGA pri doseženem stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Med presnovne poti za presnovo brinzolamida sodijo N-dealkilacija, O-dealkilacija in oksidacija N-propilne stranske verige. Glavni presnovek brinzolamida pri človeku je N-desetilbrinzolamid, ki se tudi veže na CA-I v prisotnosti brinzolamida in se kopiči v eritrocitih. *In vitro* študije kažejo, da se brinzolamid presnavlja predvsem z izoencimom CYP3A4, pri njegovi presnovi pa sodelujejo še najmanj štirje drugi izoencimi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9).

Timolol se presnavlja po dveh poteh. Ena vodi do nastanka etanolaminske stranske verige na tiadiazolnem obroču, druga pa do nastanka etanolne stranske verige na morfolinskem dušiku in druge podobne stranske verige s karbonilno skupino sosedno od dušika. Presnova timolola poteka predvsem s pomočjo izoencima CYP2D6.

Izločanje

Brinzolamid se izloča predvsem preko ledvic (približno 60 %). Približno 20 % odmerka se izloči s sečem v obliki presnovka. Tako v seču najdemo predvsem brinzolamid in N-desetil-brinzolamid poleg N-desmetoksipropilnih in O-desmetilnih presnovkov, ki pa so prisotni le v sledovih (<1 %).

Timolol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Približno 20 % odmerka timolola se izloči s sečem v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki presnovkov. Plazemska razpolovna doba $t_{1/2}$ timolola po uporabi zdravila AZARGA je 4,8 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Brinzolamid

Predklinični podatki za brinzolamid na osnovi toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in topikalne okularne uporabe zdravila v študijah draženja oči, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije razvojne toksičnosti pri kuncih z uporabo peroralnih odmerkov brinzolamida do 6 mg/kg/dan (214-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka $28 \mu\text{g/kg/dan}$) niso pokazale nobenih učinkov na razvoj ploda kljub veliki toksičnosti zdravila za samice. Podobne študije pri podganah so pokazale nekoliko zmanjšano osifikacijo lobanje in sternalnih reber plodov pri samicah četveronožcev,

ki so prejemale brinzolamid v odmerkih po 18 mg/kg/dan (642-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka), vendar ne pri odmerku 6 mg/kg/dan. Te izsledke so dobili pri odmerkih, ki so povzročili metabolno acidozo ter zmanjšano pridobivanje telesne mase pri samicah in zmanjšano telesno maso plodov. Od odmerka odvisno zmanjšanje telesne mase plodov so opazali pri mladičih samic, ki so prejemale brinzolamid peroralno, od majhnega zmanjšanja (približno 5-6 %) pri odmerku 2 mg/kg/dan, do skoraj 14 % zmanjšanja pri odmerku 18 mg/kg/dan. Med dojenjem je odmerek brez neželenih učinkov pri mladičih znašal 5 mg/kg/dan.

Timolol

Predklinični podatki za timolol na osnovi toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in topikalne okularne uporabe zdravila v študijah draženja oči, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti timolola za razmnoževanje so pokazale zapoznelo osifikacijo pri podganjih plodovih, brez neželenih učinkov na poporodni razvoj (pri odmerku 50 mg/kg/dan oziroma pri 3500-kratniku kliničnega dnevnega odmerka 14 µg/kg/dan) in povečano pogostnost resorpcije ploda pri kuncih (pri odmerku 90 mg/kg/dan oziroma pri 6400-kratniku kliničnega dnevnega odmerka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Benzalkonijev klorid,
manitol (E421),
karbopol 974P,
tiloksapol,
dinatrijev edetat,
natrijev klorid,
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid ali oboje (za prilagoditev pH),
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

4 tedne po prvem odprtju

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml okrogli neprozorni kapalni vsebniki iz polietilena nizke gostote s kapalnim delom in belo polipropilensko navojno zaporko, ki vsebujejo po 5 ml suspenzije.

Škatle z 1 ali 3 kapalnimi vsebniki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/08/482/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. november 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 26. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2. dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA EN 5 ml KAPALNI VSEBNIK + ŠKATLA ZA TRI 5 ml KAPALNE VSEBNIKE****1. IME ZDRAVILA**

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, suspenzija
brinzolamid/timolol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 5 mg timolola (v obliki timololijevega maleata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: benzalkonijev klorid, manitol (E421), karbopol 974P, tiloksapol, dinatrijev edetat, natrijev klorid, klorovodikovo kislino ali natrijev hidroksid ali oboje (za prilagoditev pH), prečiščeno vodo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

kapljice za oko, suspenzija

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

okularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.

Odprto:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/482/001 1 x 5 ml

EU/1/08/482/002 3 x 5 ml

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

azarga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA KAPALNEM VSEBNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko
brinzolamid/timolol
okularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zavržite 4 tedne po prvem odprtju.
Odprto:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, suspenzija brinzolamid/timolol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AZARGA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AZARGA
3. Kako uporabljati zdravilo AZARGA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AZARGA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AZARGA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo AZARGA vsebuje dve zdravilni učinkovini, brinzolamid in timolol, ki skupaj znižata očesni tlak.

Zdravilo AZARGA uporabljamo za zdravljenje zvišanega očesnega tlaka, imenovanega tudi glavkom ali očesna hipertenzija, pri odraslih bolnikih, ki so starejši od 18 let in pri katerih zvišanega očesnega tlaka ne moremo učinkovito nadzorovati samo z enim zdravilom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo AZARGA

Ne uporabljajte zdravila AZARGA

- Če ste alergični na brinzolamid, zdravila, imenovana sulfonamidi (primeri vključujejo zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, okužb in tudi diuretike (tablete za odvajanje vode)), timolol, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (zdravila za zniževanje krvnega tlaka ali za zdravljenje srčne bolezni) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate ali ste imeli v preteklosti težave z dihal, na primer astmo, hud dolgotrajen obstruktivski bronhitis (hudo stanje pljuč, ki lahko povzroči zasoplost, težko dihanje in/ali dolgotrajni kašelj) ali druge težave z dihanjem.
- Če imate hud seneni nahod.
- Če imate upočasnjeno bitje srca, srčno popuščanje ali motnje srčnega ritma (nepravilno bitje srca).
- Če je vaša kri preveč kislja (motnja, ki ji pravimo hiperkloremična acidoza).
- Če imate hude težave z ledvicami.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo AZARGA uporabljajte samo za vkapanje v svoje oko (oči).

Če se pojavijo znaki resnih reakcij ali preobčutljivosti, prenehajte uporabljati to zdravilo in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Pred začetkom uporabe zdravila AZARGA se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste imeli v preteklosti:

- koronarno srčno bolezen (bolezenski znaki so lahko bolečine v prsnem košu ali stiskanje, zasoplost ali dušenje), srčno popuščanje, nizek krvni tlak.
- motnje v srčnem utripu, kot je počasno bitje srca.
- težave z dihanjem, astmo ali kronično obstruktivsko pljučno bolezen.
- bolezen z motnjami krvnega obtoka (kot je Raynaudova bolezen ali Raynaudov sindrom).
- sladkorno bolezen, ker timolol lahko prikrije znake in simptome nizkega krvnega sladkorja.
- povečano delovanje ščitnice, ker timolol lahko prikrije znake in simptome bolezni ščitnice.
- mišično slabost (miastenijo gravis).
- povejte svojemu zdravniku, preden boste imeli operacijo, da uporabljate zdravilo AZARGA, ker timolol lahko spremeni učinke nekaterih zdravil, uporabljenih med anestezijo.
- če ste imeli atopijo (nagnjenje k razvoju alergijske reakcije) in hude alergijske reakcije, boste lahko med uporabo zdravila AZARGA bolj občutljivi za razvoj alergijske reakcije in zdravljenje alergijske reakcije z adrenalinom morda ne bo tako učinkovito. Če torej prejimate katero koli drugo zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, da uporabljate tudi zdravilo AZARGA.
- če imate težave z jetri.
- če imate suhe oči ali težave z roženico.
- če imate težave s svojimi ledvicami.
- če je pri vas že kdaj prišlo do hudega kožnega izpuščaja ali luščenja kože, pojavljanja mehurjev in/ali ustnih razjed po uporabi zdravila AZARGA ali drugih podobnih zdravil.

Pri uporabi zdravila AZARGA je potrebna posebna previdnost:

V povezavi z zdravljenjem z brinzolamidom so poročali o pojavljanju resnih kožnih reakcij, kar vključuje Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo. Če opazite katerega od simptomov, povezanih z navedenima dvema resnima kožnima reakcijama, opisanima v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo AZARGA in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravilo AZARGA ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo AZARGA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo AZARGA lahko vpliva na druga zdravila, ki jih jemljete, oziroma druga zdravila lahko vplivajo nanj. To se nanaša tudi na druge kapljice za oko, ki jih uporabljamo za zdravljenje glavkoma. Obvestite svojega zdravnika, če uporabljate ali boste uporabljali zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kot so parasimpatomimetiki in gvanetidin, ali zdravila za srce, vključno s kinidinom (uporablja se za zdravljenje bolezni srca in nekaterih tipov malarije), amiodaron ali druga zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma in glikozide za zdravljenje srčne insuficience. Zdravnika obvestite tudi, če uporabljate ali boste uporabljali zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni ali za zdravljenje želodčnega ulkusa, protiglivična, protivirusna ali antibiotična zdravila ali zdravila proti depresiji, kot sta fluoksetin in paroksetin.

Če sočasno jemljete še drug zaviralec karboanhidraze (acetazolamid ali dorzolamid), se posvetujte s svojim zdravnikom.

Občasno so poročali o razširitvi zenice pri sočasnem jemanju zdravila Azarga in adrenalina (epinefrina).

Nosečnost in dojenje

Zdravila AZARGA ne smete uporabljati, če ste noseči ali bi lahko zanosili, razen če vaš zdravnik meni, da je to nujno potrebno. Pred uporabo zdravila AZARGA se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če dojite, ne uporabljajte zdravila AZARGA, ker timolol lahko prehaja v vaše mleko. Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katero koli zdravilo v času dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se vam vid ne zbistri. Vaš vid bo lahko zamegljen še nekaj časa po uporabi zdravila AZARGA.

Ena od zdravilnih učinkovin lahko zmanjša sposobnost opravljanja nalog, ki zahtevajo miselno zbranost ali telesno koordinacijo ali oboje. Če zdravilo vpliva na vas, morate torej biti previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

Zdravilo AZARGA vsebuje benzalkonijev klorid

To zdravilo vsebuje 3,34 µg benzalkonijskega klorida na kapljico (= 1 odmerek), kar je enako 0,01 % ali 0,1 mg/ml.

Zdravilo AZARGA vsebuje konzervans (benzalkonijev klorid), ki se lahko absorbira v mehke kontaktne leče in lahko spremeni barvo kontaktnih leč. Pred uporabo zdravila si morate odstraniti kontaktne leče, po uporabi pa počakajte 15 minut, preden si jih spet vstavite. Benzalkonijev klorid lahko povzroči tudi draženje oči, še posebno če imate suhe oči ali težave z roženico (prosojni, sprednji del očesa). Če imate po uporabi tega zdravila nenormalen občutek v očesu, vas zbada ali imate bolečine v očesu, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo AZARGA

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menjate druge kapljice za oko za zdravljenje glavkoma z zdravilom AZARGA, morate najprej prenehati uporabljati drugo zdravilo in začeti uporabljati zdravilo AZARGA šele naslednji dan. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kontaminacijo vrha kapalnega vsebnika in suspenzije preprečite tako, da pazite, da se z vrhom vsebnika ne dotaknete vek, kože v bližini ali drugih površin. Ko ni v uporabi, kapalni vsebnik tesno zaprite z zaporko.

Naslednji ukrepi pomagajo zmanjšati količino zdravila, ki bo prišla v kri po uporabi kapljic za oko:

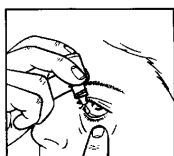
- Držite očesno veko zaprto, medtem ko sočasno s prstom nežno pritiskate na očesni kot ob nosu vsaj 2 minuti.

Priporočeni odmerek je

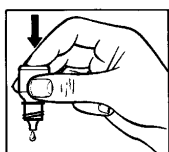
Ena kapljica v prizadeto oko ali očesi dvakrat na dan.

Zdravilo AZARGA smete uporabljati na obeh očesih le, če tako predpiše zdravnik. Uporabljajte ga tako dolgo, kot vam je svetoval zdravnik.

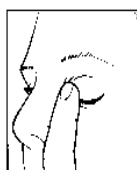
Kako uporabljati



1



2



3

- Vzemite kapalni vsebnik zdravila AZARGA in ogledalo.

- Umijte si roke.
- Pred uporabo dobro pretresite kapalni vsebnik.
- Odvijte zaporko na kapalnem vsebniku. Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporka ohlapen, ga pred uporabo zdravila odstranite.
- Kapalni vsebnik držite med palcem in prsti, obrnjeno navzdol.
- Nagnite glavo nazaj. S čistim prstom potegnite veko navzdol, da med veko in očesom nastane žepek, kamor boste vkapali kapljico (slika 1).
- Vrh kapalnega vsebnika približajte k očesu. Če vam pomaga, uporabite ogledalo.
- Ne dotikajte se očesa ali veke, kože v bližini ali drugih površin s kapalko, saj lahko pride do okužbe kapljic.
- Nežno pritisnite na dno kapalnega vsebnika, da bo vsakokrat pritekla po ena kapljica zdravila AZARGA.
- Ne stiskajte kapalnega vsebnika - izdelan je tako, da zadostuje že rahel pritisk na njegovo dno (slika 2).
- Po uporabi zdravila AZARGA pritisnite s prstom na očesni kot ob nosu za 2 minuti (slika 3). Tako boste preprečili, da bi zdravilo AZARGA prišlo v druge dele telesa.
- Če uporabljate kapljice na obeh očesih, ponovite te korake tudi na drugem očesu.
- Takoj po uporabi kapalni vsebnik spet tesno zaprite z zaporko.
- Kapalni vsebnik porabite do konca, preden boste odprli drugega.

Če kapljica zgreši oko, poskusite ponovno.

Če uporabljate tudi druge kapljice za oko ali mazila za oko, počakajte najmanj 5 minut med uporabo vsakega zdravila. Mazila za oko uporabite nazadnje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AZARGA, kot bi smeli, sperite oko s toplo vodo. Kapljic ne vkapajte ponovno, dokler ne bo čas za naslednji redni odmerek.

Lahko se pojavijo zmanjšan srčni utrip, znižan krvni tlak, srčno popuščanje, težave z dihanjem in lahko je prizadet živčni sistem.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo AZARGA, nadaljujte z naslednjim odmerkom po načrtu. Ne uporabite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega. Ne vkapajte več kot eno kapljico v prizadeto oko (oči) dvakrat na dan.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo AZARGA, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom, vaš očesni tlak ne bo nadzorovan in lahko pride do izgube vida.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih simptomov, prenehajte uporabljati zdravilo AZARGA in takoj poiščite zdravniško pomoč:

- huda rdečina in srbenje oči, rdečkaste, tarči podobne ali okrogle lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu ali žrelu, nosu, na področju spolovil in oči. Pred pojavom teh resnih kožnih izpuščajev ima bolnik lahko zvišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Običajno lahko nadaljujete z uporabo kapljic kljub neželenim učinkom, razen če so resni. Če vas skrbi, se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom. Ne prenehajte z uporabo zdravila AZARGA, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- **Učinki na oko:** vnetje očesne površine, zamegljen vid, znaki in simptomi draženja očesa (npr. pekoč občutek, zbadanje, srbenje, solzenje, rdečina), očesna bolečina.
- **Splošni neželeni učinki:** zmanjšan srčni utrip, motnje okušanja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- **Učinki na oko:** erozija roženice (poškodba sprednjega sloja očesnega zrkla), vnetje očesne površine s poškodbo površine, vnetje v notranjosti očesa, pozitiven test barvanja roženice, nenormalen občutek v očesu, izcedek iz očesa, suho oko, utrujene oči, srbeče oko, rdečina očesa, rdečina očesnih vek.
- **Splošni neželeni učinki:** zmanjšanje števila belih krvnih celic, znižan krvni tlak, kašelj, kri v urinu, telesna oslabelost.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- **Učinki na oko:** bolezen roženice, občutljivost na svetlobo, povečano nastajanje solz, kraste na vekah.
- **Splošni neželeni učinki:** težave s spanjem (nespečnost), bolečina v žrelu, izcedanje iz nosu.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- **Učinki na oko:** očesna alergija, motnje vida, okvara vidnega živca, zvišan očesni tlak, obloge na površini očesa, zmanjšana občutljivost očesa, vnetje ali okužba veznice (beli del očesa), nenormalen, dvojni ali zmanjšan vid, povečana pigmentacija očesa, izrastek na površini očesa, otekanje očesa, občutljivost na svetlobo, zmanjšana rast ali število trepalnic, povešenost zgornjih očesnih vek (oko ostane na pol zaprto), vnetje vek in žlez na očesnih vekah, vnetje v roženici in po filtracijskem posegu odstop plasti pod mrežnico, ki vsebuje krvne žile, kar lahko povzroči motnje vida, zmanjšano občutljivost roženice.
- **Splošni neželeni učinki:** rdečkaste, tarči podobne ali okrogle lise po trupu, ki niso dvignjene nad površino, v sredini katerih so pogosto mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, grlu ali žrelu, nosu, na področju spolovil in oči, lahko s predhodno zvišano telesno temperaturo in gripi podobnimi simptomi. Ti resni kožni izpuščaji so lahko življenjsko nevarni (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- **Srce in ožilje:** spremembe srčnega ritma ali frekvenca srčnega utripa, upočasnjena srčna frekvenca, palpitacije, vrsta motnje srčnega ritma, nenormalno povečanje srčnega utripa, bolečine v prsih, srčno popuščanje, srčni napad, zvišan krvni tlak, zmanjšan dotok krvi v možgane, možganska kap, edem (nakopičenje tekočine), kongestivno srčno popuščanje (srčna bolezen z zasoplostjo in otekanjem stopal in nog zaradi zastoja tekočine), otekanje udov, nizek krvni tlak, bledica prstov na rokah in nogah ter občasno tudi na drugih delih telesa (Raynaudov fenomen), hladne dlani in stopala.
- **Dihala:** zožitev dihalnih poti v pljučih (predvsem pri bolnikih z obstoječo boleznijo), zasoplost ali težave z dihanjem, simptomi prehlada, zastajanje tekočine v prsni votlini, okužba sinusov, kihanje, zamašen nos, suh nos, krvavitev iz nosu, astma, draženje žrela.
- **Bolezni živčevja in splošne težave:** prividi, depresija, nočne more, izguba spomina, glavobol, živčnost, razdražljivost, utrujenost, tresenje, nenormalen občutek, omedlevica, omotica, zaspanost, splošna ali huda oslabelost, nenavadni občutki, kot so mravljinca.
- **Želodec:** slabost, bruhanje, driska, vetrovi in napenjanje ali neprijeten občutek v trebuhu, vnetje žrela, suh ali nenormalen občutek v ustih, slaba prebava, želodčne bolečine.
- **Kri:** nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter, zvišana koncentracija klorida v krvi ali zmanjšano število rdečih krvničk glede na izvide krvnih preiskav.
- **Alergije:** močnejši alergijski simptomi, razširjene alergijske reakcije, ki vključujejo otekline pod kožo na področjih obraza in udov in ki lahko ovirajo dihalne poti, to pa lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju, koprivnica, omejen ali razširjen izpuščaj, srbenje, huda nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija.
- **Uho:** zvonjenje v ušesih, občutek vrtenja ali omotičnosti.

- **Koža:** izpuščaj, rdečina kože ali vnetje, nenormalna ali zmanjšana občutljivost kože, izpadanje las, belo srebrno obarvan izpuščaj (psoriazi podoben izpuščaj) ali poslabšanje psoriaze (luskavice).
- **Mišice:** razširjene bolečine v hrbtu, sklepih ali mišicah, ki jih ni povzročila telesna aktivnost, mišični krči, bolečine v udih, mišična oslabelost/utrujenost, povečanje znakov in simptomov miastenije gravis (mišične bolezni).
- **Ledvice:** ledvične bolečine kot bolečine v križu, pogosto uriniranje.
- **Razmnoževanje:** spolne motnje, zmanjšana spolna sla, spolne motnje pri moških.
- **Presnova:** nizka vrednost sladkorja v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AZARGA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kapalnem vsebniku in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Kapalni vsebnik zavržite 4 tedne po prvem odprtju, da boste preprečili okužbe, in potem uporabite nov vsebnik. Na nalepko kapalnega vsebnika in škatlo vpišite datum odprtja vsebnika.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AZARGA

- Učinkovini sta brinzolamid in timolol. En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 5 mg timolola (v obliki maleata).
- Pomožne snovi so benzalkonijev klorid (glejte poglavje 2 Zdravilo AZARGA vsebuje benzalkonijev klorid), karbopol 974P, dinatrijev edetat, manitol (E421), prečiščena voda, natrijev klorid, tiloksapol, klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid ali oboje. Zelo majhne količine klorovodikove kisline ali natrijevega hidroksida ali obeh so dodane za ohranjanje normalne kislosti (pH vrednosti).

Izgled zdravila AZARGA in vsebina pakiranja

AZARGA je tekočina (bela do belkasta, enakomerna suspenzija), ki je na voljo v pakiranju z enim 5 ml kapalnim vsebnikom z navojno zaporko ali v pakiranju s tremi 5 ml kapalnimi vsebniki. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Cranach Pharma GmbH
Tel: +49 40 3803837-10

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>