

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapljice za oko, suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 2 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 0,03 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 6,5 (približno)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje zvišanega 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

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila SIMBRINZA v prizadeto oko (oči) dvakrat na dan.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti posamezen odmerek, naj nadaljuje zdravljenje z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Jetrna in/ali ledvična okvara

Študij z zdravilom SIMBRINZA pri bolnikih z jetrno okvaro še niso izvedli, zato je pri tej skupini bolnikov priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Študij z zdravilom SIMBRINZA še niso izvedli pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri tistih s hiperkloremično acidozo. Ker se brinzolamid iz zdravila SIMBRINZA in njegov presnovek izločata predvsem skozi ledvice, je zdravilo SIMBRINZA kontraindicirano pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIMBRINZA pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Iz varnostnih razlogov je zdravilo SIMBRINZA kontraindicirano za znižanje zvišanega očesnega tlaka pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, pri katerih z monoterapijo ni mogoče doseči zadostnega znižanja očesnega tlaka (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Bolnike poučite, naj pred uporabo dobro pretresejo kapalni vsebnik.

Sistemsko absorpcijo zdravila bolnik zmanjša z zaprtjem nazolakrimalnega kanala in vek za 2 minuti. Tako lahko doseže zmanjšanje sistemskih neželenih učinkov in povečanje lokalne aktivnosti zdravila (glejte poglavje 4.4).

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

Zdravilo SIMBRINZA se lahko uporablja sočasno z drugimi topikalnimi očesnimi zdravili za zniževanje očesnega tlaka. Če bolnik uporablja več kot eno topikalno očesno zdravilo, naj zdravila uporablja z razmikom najmanj 5 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na sulfonamide (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z antidepresivi, ki vplivajo na prevajanje impulzov v noradrenergičnem živčnem sistemu (npr. tricikličnimi antidepresivi in mianserinom) (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hiperkloremično acidozo.

Novorojenčki in dojenčki, mlajši od 2 let (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tega zdravila ne smete injicirati. Bolnike tudi poučite, da zdravila SIMBRINZA ne smejo zaužiti.

Očesni učinki

Študij zdravila SIMBRINZA še niso izvedli pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja, zato pri njih uporaba tega zdravila ni priporočljiva.

Morebitnega učinka brinzolamida na delovanje roženičnega endotelija še niso raziskovali pri bolnikih z okvaro roženice (posebno 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 in bi pri njih nošenje kontaktnih leč lahko povečalo tveganje za okvaro roženice (za nadaljnja navodila o nošenju kontaktnih leč glejte spodaj pod 'Benzalkonijev klorid'). Tudi pri drugih bolnikih z okvaro roženice, npr. pri tistih s sladkomo boleznijo ali distrofijo roženice, priporočamo skrbno spremljanje bolnika.

Brimonidinijev tartrat lahko povzroči očesne alergijske reakcije. Če sumite na alergijsko reakcijo, prekinite zdravljenje s tem zdravilom. Pri uporabi brimonidinijevega tartrata so poročali tudi o zapoznelih očesnih preobčutljivostnih reakcijah in nekatere od njih so bile povezane z zvišanjem očesnega tlaka.

Morebitnih učinkov po prenehanju zdravljenja z zdravilom SIMBRINZA niso proučevali. Čeprav pri uporabi zdravila SIMBRINZA niso proučevali trajanja učinka na znižanje očesnega tlaka, je pričakovati, da ta učinek pri brinzolamidu traja od 5 do 7 dni. Pri brimonidinu učinek na znižanje očesnega tlaka lahko traja dalj časa.

Sistemske učinki

Zdravilo SIMBRINZA vsebuje brinzolamid, ki je sulfonamidni zaviralec karboanhidraze in se tudi pri topikalni uporabi absorbira sistemsko. Pri topikalni uporabi se lahko pojavijo enake vrste neželenih učinkov zdravila kot pri sulfonamidih, 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 na zdravilo, je treba zdravljenje z zdravilom SIMBRINZA takoj ukiniti.

Srčne bolezni

Po uporabi zdravila SIMBRINZA so pri nekaterih bolnikih opazili majhno znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi zdravila SIMBRINZA z zdravili, kot so antihipertenzivi in/ali kardiotonični glikozidi, ter pri bolnikih s hudo ali nestabilno in nenadzorovano srčnožilno boleznijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo SIMBRINZA je treba uporabljati previdno pri bolnikih z depresijo, možgansko ali koronarno insuficienco, Raynaudovo boleznijo, ortostatsko hipotenzijo ali obliterantnim tromboangiitisom.

Motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja

Pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze so poročali o motnjah kislinsko-bazičnega ravnovesja. Zdravilo SIMBRINZA vsebuje brinzolamid, ki je zaviralec karboanhidraze in se tudi pri topikalni uporabi absorbira sistemsko. Pri njegovi topikalni uporabi se lahko torej pojavijo enake vrste neželenih učinkov, kot se pojavljajo pri uporabi peroralnih zaviralcev karboanhidraze (t.j. motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja) (glejte poglavje 4.5).

Zaradi možnega tveganja za metabolično acidozo je treba zdravilo SIMBRINZA uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za ledvično okvaro. Zdravilo SIMBRINZA je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Jetna okvara

Študij z zdravilom SIMBRINZA še niso izvedli pri bolnikih z jetrno okvaro, zato je treba pri takšnih bolnikih zdravilo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Miselna pozornost

Uporaba peroralnih zaviralcev karboanhidraze lahko zmanjša sposobnost starostnikov za opravljanje nalog, ki zahtevajo miselno pozornost in/ali telesno koordinacijo. Zdravilo SIMBRINZA se absorbira sistemsko, zato se to lahko zgodi tudi pri njegovi topikalni uporabi (glejte poglavje 4.7).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIMBRINZA pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, še nista bili dokazani. Pri novorojenčkih in majhnih otrocih, ki so prejeli brimonidin v kapljicah za oko v okviru medicinskega zdravljenja prirojenega glavkoma, so poročali o simptomih prevelikega odmerjanja brimonidina (vključno z izgubo zavesti, hipotenzijo, hipotonijo, bradikardijo, hipotermijo, cianozo in apnejo). Zdravilo SIMBRINZA je torej kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje otrok, starih 2 leti ali več (posebno tistih, ki so stari od 2 do 7 let in imajo telesno maso < 20 kg), ni priporočljivo zaradi nevarnosti neželenih učinkov na centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.9).

Benzalkonijev klorid

Zdravilo SIMBRINZA 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 SIMBRINZA in naj po vkapanju počakajo najmanj 15 minut, preden si jih spet vstavijo.

Poročali so tudi, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa in tistih, ki imajo težave z roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Zdravilo SIMBRINZA je kontraindicirano pri bolnikih, ki prejema zaviralce monoamino oksidaze, in pri bolnikih na antidepresivih, ki vplivajo na prevajanje impulzov v noradrenergičnem živčnem sistemu (npr. tricikličnih antidepresivih in mianserinu), (glejte poglavje 4.3). Triciklični antidepresivi lahko zmanjšajo hipotenzivni odziv očesa na zdravilo SIMBRINZA.

Zaradi nevarnosti za aditivno delovanje ali povečanje učinka je potrebna previdnost z depresorji centralnega živčnega sistema (npr. alkoholom, barbiturati, opiat, sedativi ali anestetiki).

Ni podatkov o koncentracijah kateholaminov v krvi po uporabi zdravila SIMBRINZA. Svetujemo pa previdnost pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem kateholaminov v krvi (npr. klorpromazinom, metilfenidatom, rezerpinom ter zaviralci ponovnega privzema serotonina in norepinefrina).

Zdravila iz razreda agonistov adrenergičnih receptorjev alfa (npr. brimonidinjev tartrat) lahko zmanjšajo srčni utrip in znižajo krvni tlak. Po uporabi zdravila SIMBRINZA so pri nekaterih bolnikih opazili majhno znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi zdravil, kot so antihipertenzivi in kardiotonični glikozidi, in zdravila SIMBRINZA svetujemo previdnost.

Tudi pri uvedbi (ali spremembi odmerka) sočasnih sistemsko uporabljenih zdravil (ne glede na farmacevtsko obliko), ki lahko medsebojno delujejo z α -adrenergičnimi agonisti ali ovirajo njihovo delovanje, t.j. agonistov ali antagonistov adrenergičnih receptorjev (npr. izoprenalina, prazosina), je priporočljiva previdnost.

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

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralni zaviralec karboanhidraze ob topikalni uporabi brinzolamida, obstaja nevarnost za aditivno delovanje z znanimi sistemskimi učinki zaviralcev karboanhidraze. Sočasna uporaba zdravila SIMBRINZA in peroralnih zaviralcev karboanhidraze torej 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, itrakonazol, klotrimazol, ritonavir in troleandomicin zavirali 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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila SIMBRINZA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Po sistemski uporabi (peroralnem prisilnem hranjenju) brinzolamid ni bil teratogen pri podganah in kuncih. Študije na živalih z uporabo peroralnega brimonidina ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. V študijah na živalih je brimonidin v omejenih količinah prehajal skozi placento v krvni obtok ploda (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila SIMBRINZA ni priporočljiva v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se topikalno uporabljeno zdravilo SIMBRINZA izloča v materino mleko. Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih, ki so na voljo, so pokazali, da se po peroralni uporabi v materino mleko izločajo minimalne količine brinzolamida. Tudi peroralno uporabljen brimonidin se izloča v materino mleko, zato zdravila SIMBRINZA ne smete uporabljati pri materah, ki dojijo.

Plodnost

Predklinični podatki ne kažejo učinkov brinzolamida ali brimonidina na plodnost. Ni podatkov o učinkih topikalne očne uporabe zdravila SIMBRINZA na plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo SIMBRINZA ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo SIMBRINZA lahko povzroči omotico, utrujenost in/ali dremavost, kar lahko zmanjša bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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

Peroralni zaviralci karboanhidraze lahko zmanjšajo sposobnost starostnikov za opravljanje del, pri katerih je potrebna miselna zbranost in/ali dobra telesna koordinacija (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

V kliničnih preskušanjih z uporabo zdravila SIMBRINZA dvakrat na dan so bili najpogostejši neželeni učinki očesna hiperemija in očesne alergijske reakcije, ki so se pojavili pri približno 6-7 % bolnikov, disgevizija (grenak ali nenavaden okus v ustih po vkapanju zdravila) pa se je pojavila pri približno 3 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom SIMBRINZA v odmerkih dvakrat na dan ter v kliničnih študijah in spremljanju v obdobju trženja posameznih učinkovin, brinzolamida in brimonidina. 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	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni: nazofaringitis ² , faringitis ² , sinusitis ² Neznana: rinitis ²
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni: zmanjšanje števila eritrocitov ² , povečana vrednost klorida v krvi ²
Bolezni imunskega sistema	Občasni: preobčutljivost ³
Psihiatrične motnje	Občasni: apatija ² , depresija ^{2,3} , depresivno razpoloženje ² , nespečnost ¹ , zmanjšana spolna sla ² , nočne more ² , živčnost ²
Bolezni živčevja	Pogosti: somnolenca ¹ , omotica ³ , disgevizija ¹ Občasni: glavobol ¹ , motorična disfunkcija ² , amnezija ² , motnje spomina ² , parestezija ² Zelo redki: sinkopa ³ Neznana: tremor ² , hipestezija ² , agevzija ²
Očesne bolezni	Pogosti: očesna alergija ¹ , keratitis ¹ , očesna bolečina ¹ , neprijeten občutek v očesu ¹ , zamegljen vid ¹ , neobičajen vid ³ , očesna hiperemija ¹ , bleda očesna veznica ³ Občasni: erozija roženice ¹ , edem roženice ² , blefaritis ¹ , roženični depoziti (keratinski precipitati) ¹ , bolezni veznice (papile) ¹ , fotofobija ¹ , fotopsija ² , otekanje očesa ² , edem vek ¹ , edem veznice ¹ , suho oko ¹ , izcedek iz očesa ¹ , zmanjšana ostrina vida ² , povečano solzenje ¹ , pterigij ² , eritem vek ¹ , vnetje Meibomovih žlez ² , diplopija ² , bleščanje ² , hipestezija očesa ² , pigmentacija beločnice ² , subkonjunktivalna cista ² , neobičajen občutek v očesu ¹ , astenopija ¹ Zelo redki: uveitis ³ , mioza ³ Neznana: motnje vida ² , madaroza ²
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni: vertigo ¹ , tinitus ²
Srčne bolezni	Občasni: srčno-dihalna stiska ² , angina pectoris ² , aritmija ³ , palpitacije ^{2,3} , nepravilen srčni utrip ² , bradikardija ^{2,3} , tahikardija ³
Žilne bolezni	Občasni: hipotenzija ¹ Zelo redki: hipertenzija ³
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni: dispneja ² , hiperaktivnost bronhijev ² , faringolaringealna bolečina ² , suho žrelo ¹ , kašelj ² , epistaksa ² , kongestija sluznice zgornjih dihal ² , kongestija nosne sluznice ¹ , rinoreja ² , draženje žrela ² , suhost nosne sluznice ¹ , kapljanje izcedka po zadnji strani žrela ¹ , kihanje ² Neznana: astma ²

Bolezni prebavil	Pogosti: suha usta ¹ Občasni: dispepsija ¹ , ezofagitis ² , neprijeten občutek v trebuhu ¹ , diareja ² , bruhanje ² , navzea ² , pogosto odvajanje blata ² , napenjanje ² , hipestezija v ustih ² , parestezije v ustih ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznana: nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ²
Bolezni kože in podkožja	Občasni: kontaktni dermatitis ¹ , urtikarija ² , izpuščaj ² , makulopapulozni izpuščaj ² , generalizirani pruritus ² , alopecija ² , napeta koža ² Neznana: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.4), obrazni edem ³ , dermatitis ^{2,3} , eritem ^{2,3}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni: bolečine v hrbtu ² , mišični spazmi ² , mialgija ² Neznana: artralgija ² , bolečine v udih ²
Bolezni sečil	Občasni: ledvične bolečine ² Neznana: polakisurija ²
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni: motnje erekcije ²
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni: bolečine ² , tiščanje v prsnem košu ² , nenavadno počutje ² , občutek nemira ² , razdražljivost ² , ostanki zdravila ¹ Neznana: bolečine v prsnem košu ² , periferni edem ^{2,3}
¹ neželeni učinek, ki so ga opazili pri uporabi zdravila SIMBRINZA ² dodatni neželeni učinek, ki so ga opazili pri monoterapiji z brinzolamidom ³ dodatni neželeni učinek, ki so ga opazili pri monoterapiji z brimonidinom	

Opis izbranih neželenih učinkov

Disgevizija je bila najpogostejši sistemski neželeni učinek, povezan z uporabo zdravila SIMBRINZA (3,4 %). Verjetno ga povzroča prehajanje kapljic za oko v nazofarinks skozi nazolakrimalni kanal, pripisujejo pa ga predvsem brinzolamidu v zdravilu SIMBRINZA. Pogostnost tega pojava lahko zmanjšamo z zaprtjem nazolakrimalnega kanala ali z nežnim priprtjem veke po vkapanju zdravila (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo SIMBRINZA 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.

Med neželene učinke, ki so običajno povezani z brimonidinom v zdravilu SIMBRINZA, sodijo tudi nastanek očesnih alergijskih reakcij, utrujenost in/ali dremavost ter suha usta. Uporaba brimonidina je bila povezana z minimalnim znižanjem krvnega tlaka. Nekateri bolniki, ki so prejeli odmerke zdravila SIMBRINZA, so imeli podobno znižanje krvnega tlaka, kot so ga opažali pri bolnikih, zdravljenih z brimonidinom v obliki monoterapije.

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

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila SIMBRINZA, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Pri bolniku je treba ohranjati proste dihalne poti.

Zaradi učinkovine brinzolamid v zdravilu SIMBRINZA se lahko pojavijo motnje ravnovesja elektrolitov, stanje acidoze in morda tudi učinki na živčni sistem. Spremljati morate serumske koncentracije elektrolitov (še posebej kalija) in pH vrednost krvi.

Na voljo so zelo omejeni podatki o nenamernem zaužitju učinkovine brimonidin, ki je v zdravilu SIMBRINZA, pri odraslih. Edini neželeni učinek, ki so ga prijavili doslej, je bil hipotenzija. Poročali so, da je hipotenzivni epizodi pozneje sledila povratna hipertenzija.

Peroralno preveliko odmerjanje drugih agonistov adrenergičnih receptorjev alfa-2 je vodilo do simptomov, kot so hipotenzija, astenija, bruhanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, depresija dihanja in epileptični napadi.

Pediatrska populacija

Po nenamernem zaužitju učinkovine brimonidin zdravila SIMBRINZA pri otrocih so poročali o pojavu resnih neželenih učinkov. Preiskovanci so imeli simptome depresije centralnega živčnega sistema, običajno z začasno komo ali nizko stopnjo zavesti, letargijo, somnolenco, hipotonijo, bradikardijo, hipotermijo, bledico, depresijo dihanja in apnejo. Potrebovali so sprejem na oddelku za intenzivno nego, po potrebi tudi z intubacijo. Poročali so, da so vsi preiskovanci popolnoma okrevali, običajno v 6 do 24 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, oznaka ATC: S01EC54

Mehanizem delovanja

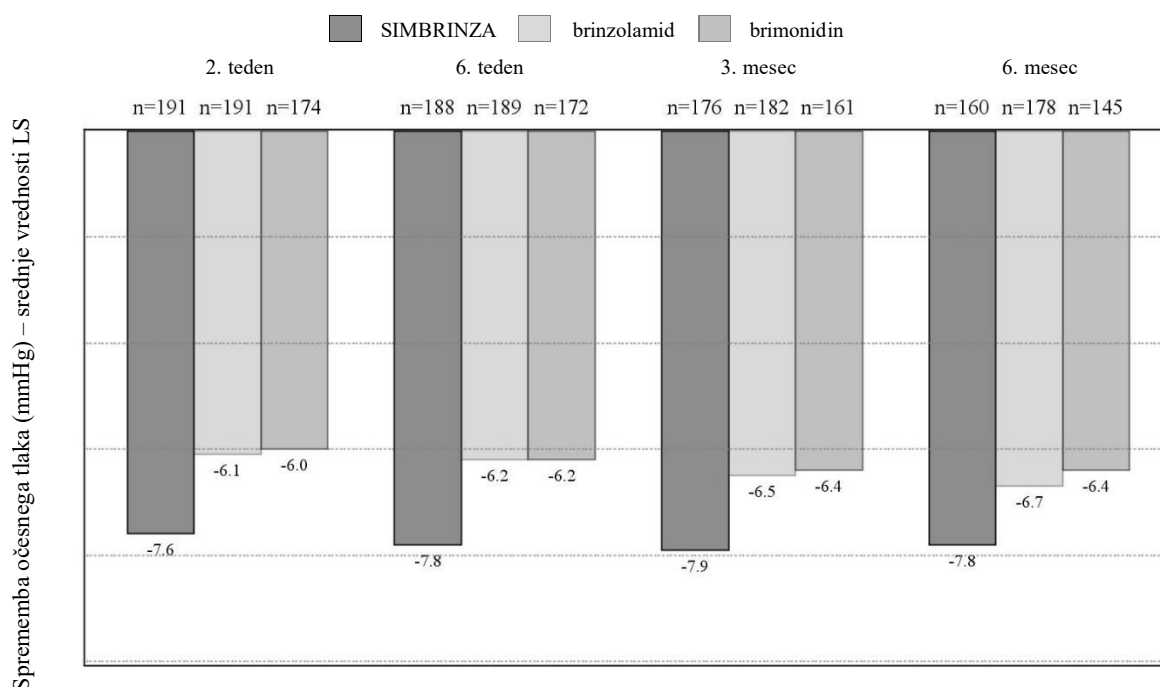
Zdravilo SIMBRINZA vsebuje dve učinkovini: brinzolamid in brimonidinjev tartrat. Ti dve učinkovini znižata očesni tlak pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja in očesno hipertenzijo z zmanjševanjem izločanja prekatne vodke iz ciliarnih grebenov v očesu. Čeprav tako brinzolamid kot brimonidin znižujeta očesni tlak z zmanjševanjem izločanja prekatne vodke, pa sta njuna mehanizma delovanja različna.

Brinzolamid deluje z zaviranjem delovanja encima karboanhidraze (CA-II) v ciliarnem epiteliju ter tako zmanjša tvorbo bikarbonatnih ionov, s posledičnim zmanjšanjem transporta natrija in tekočine skozi ciliarni epitelij, kar vodi do zmanjšane nastajanja prekatne vodke. Brimonidin je agonist adrenergičnih receptorjev alfa-2, ki zavira encim adenilat-ciklazo ter zmanjšuje tvorbo prekatne vodke, ki je odvisna od cAMP. Poleg tega uporaba brimonidina vodi tudi do povečanja odtekanja prekatne vodke po uveoskleralni poti.

Klinična učinkovitost in varnost*Monoterapija*

V šestmesečni, kontrolirani klinični študiji o prispevkih posameznih elementov pri 560 bolnikih z glavkomom odprtega zakotja (vključno s komponentama psevdoeksfoliacije ali disperzije pigmenta) in/ali očesno hipertenzijo, za katere so raziskovalci menili, da pri njih glavkom ni zadostno nadzorovan z monoterapijo ali celo z jemanjem več zdravil za zniževanje očesnega tlaka, in ki so imeli srednjo začetno vrednost očesnega tlaka čez dan 26 mmHg, je srednje znižanje očesnega tlaka čez dan pri uporabi zdravila SIMBRINZA v odmerjanju dvakrat na dan znašalo približno 8 mmHg. Pri uporabi zdravila SIMBRINZA so ugotovili statistično večje zmanjšanje srednje vrednosti očesnega tlaka čez dan v primerjavi z brinzolamidom v odmerku 10 mg/ml ali brimonidinom v odmerku 2 mg/ml dvakrat na dan pri vseh obiskih skozi ves čas študije (slika 1).

Slika 1 Srednja vrednost^a spremembe očesnega tlaka čez dan (ob 9. uri zjutraj + 2 uri + 7 ur) od začetne vrednosti (v mmHg) – študija prispevka posameznih elementov



^aSrednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov, izpeljane iz statističnega modela z upoštevanjem mesta izvajanja študije, začetnih vrednosti očesnega tlaka ob 9.00 uri zjutraj in ustreznih meritev očesnega tlaka pri posameznem bolniku.

Vse razlike v zdravljenju (zdravilo SIMBRINZA v primerjavi s posameznimi učinkovinami) so bile statistično značilne z vrednostjo $p=0,0001$ ali manj.

Doseženo srednje znižanje očesnega tlaka glede na začetne vrednosti na vsaki časovni točki in ob vsakem obisku je bilo večje pri zdravljenju z zdravilom SIMBRINZA (od 6 do 9 mmHg) kot pa pri monoterapiji bodisi z brinzolamidom (od 5 do 7 mmHg) ali brimonidinom (od 4 do 7 mmHg). Srednji odstotek zmanjšanih vrednosti očesnega tlaka glede na začetne vrednosti se je pri uporabi zdravila SIMBRINZA gibal med 23 in 34 %. Odstotki bolnikov z izmerjenim očesnim tlakom manj kot 18 mmHg so bili večji v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, kot v skupini, ki je prejela brinzolamid, pri 11 od 12 pregledov v času do 6. meseca in so bili tudi večji v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, kot v skupini, ki je prejela brimonidin, pri vseh 12 pregledih do 6. meseca. Na časovni točki + 2 uri (ki ustreza jutranjemu vrhu učinkovitosti zdravila) na obisku za ugotavljanje primarne učinkovitosti v 3. mesecu je znašal odstotek bolnikov z vrednostjo očesnega tlaka manj kot 18 mmHg 68,8 % v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, 42,3 % v skupini, ki je prejela brinzolamid, in 44,0 % v skupini, ki je prejela brimonidin.

V šestmesečni, kontrolirani klinični študiji neinferiornosti, v katero je bilo vključenih 890 bolnikov z glavkomom odprtega zakotja (vključno s komponentama psevdoeksfoliacije ali disperzije pigmenta) in/ali očesno hipertenzijo, za katere so raziskovalci menili, da pri njih glavkom ni zadostno nadzorovan z monoterapijo ali že z jemanjem več zdravil za zniževanje očesnega tlaka, in ki so imeli srednjo začetno vrednost očesnega tlaka čez dan od 26 do 27 mmHg, so dokazali neinferiornost zdravila SIMBRINZA v primerjavi s sočasnimi odmerki brinzolamida 10 mg/ml in brimonidina 2 mg/ml, pri vseh obiskih v času trajanja študije z ozirom na srednje znižanje očesnega tlaka čez dan v primerjavi z začetnimi vrednostmi (preglednica 1).

Preglednica 1 Primerjava srednje spremembe vrednosti očesnega tlaka čez dan (mmHg) glede na začetne vrednosti – študija neinferiornosti

Obisk	SIMBRINZA srednja vrednost ^a	Brinzolamid + brimonidin srednja vrednost ^a	Razlika srednja vrednost ^a (95% IZ)
2. teden	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4, 0,3)
6. teden	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4, 0,2)
3. mesec	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5, 0,2)
6. mesec	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3, 0,4)
^a Srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov, izpeljane iz statističnega modela z upoštevanjem mesta izvajanja študije, začetnih vrednosti očesnega tlaka ob 9.00 uri zjutraj in ustreznih meritev očesnega tlaka pri posameznem bolniku			

Doseženo srednje znižanje očesnega tlaka glede na začetne vrednosti na vsaki časovni točki in ob vsakem obisku pri zdravljenju z zdravilom SIMBRINZA ali s posameznima učinkovinama, danima sočasno, je bilo podobno (od 7 do 10 mmHg). Srednji odstotek zmanjšanih vrednosti očesnega tlaka glede na začetne vrednosti se je pri uporabi zdravila SIMBRINZA gibal med 25 % in 37 %. Odstotki bolnikov z izmerjenim očesnim tlakom manj kot 18 mmHg so bili podobni ob vseh obiskih v okviru študije za isto časovno točko do 6. meseca zdravljenja, tako v skupini, ki je prejela zdravilo SIMBRINZA, kot v skupini, ki je prejela brinzolamid in brimonidin. Na časovni točki + 2 uri (ki ustreza jutranjemu vrhu učinkovitosti zdravila) na obisku za ugotavljanje primarne učinkovitosti v 3. mesecu je znašal odstotek bolnikov z vrednostjo očesnega tlaka manj kot 18 mmHg 71,6 % v obeh študijskih skupinah.

Dodatna terapija

Klinični podatki o uporabi zdravila SIMBRINZA kot dodatne terapije poleg uporabe analogov prostaglandina (PGA) so tudi pokazali, da kombinacija zdravila SIMBRINZA in analoga prostaglandina bolj učinkovito znižuje očesni tlak kot samostojna uporaba analoga prostaglandina. V študiji CQVJ499A2401 so dokazali, da je kombinacija zdravila SIMBRINZA in analoga prostaglandina (to je travoprost, latanoprost ali bimatoprost) po 6 tednih zdravljenja bolj učinkovito znižala očesni tlak od izhodišča kot vehikel in analog prostaglandina, pri čemer je bila razlika med obema načinoma zdravljenja (razlika na model prilagojene povprečne spremembe vrednosti očesnega tlaka čez dan od izhodiščne) -3,44 mmHg (95-odstotni IZ (interval zaupanja): -4,2, -2,7; vrednost $p < 0,001$).

Klinični podatki o uporabi zdravila SIMBRINZA kot dodatne terapije poleg uporabe fiksne kombinacije travoprost in timololijevega maleata v obliki kapljic za oko, raztopina so prav tako pokazali, da kombinacija zdravila SIMBRINZA in kapljic za oko s travoprostom in timololijevim maleatom bolj učinkovito znižuje očesni tlak kot samostojna uporaba kombinacije travoprost in timololijevega maleata. V študiji CQVJ499A2402 so dokazali, da je kombinacija zdravila SIMBRINZA in kapljic za oko s travoprostom in timololijevim maleatom po 6 tednih zdravljenja bolj učinkovito znižala očesni tlak od izhodišča kot vehikel in kapljice za oko s travoprostom in timololijevim maleatom, pri čemer je bila razlika med obema načinoma zdravljenja (razlika na model prilagojene povprečne spremembe vrednosti očesnega tlaka čez dan od izhodiščne) -2,15 mmHg (95-odstotni IZ: -2,8, -1,5; vrednost $p < 0,001$).

Varnostni profil zdravila SIMBRINZA kot dodatne terapije je bil podoben kot pri uporabi zdravila SIMBRINZA v monoterapiji.

O učinkovitosti in varnosti več kot 6-tedenske uporabe dodatne terapije ni podatkov.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom SIMBRINZA za vse podskupine pediatrične populacije v zdravljenju glavkoma in očesne hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po topikalni okularni uporabi zdravila se brinzolamid absorbira skozi roženico. Učinkovina se absorbira tudi v sistemski krvni obtok, kjer se močno veže na karboanhidrazo v eritrocitih. Njene plazemske koncentracije so zelo nizke. Razpolovni čas izločanja iz polne krvi pri človeku je podaljšana (>100 dni) zaradi vezave na karboanhidrazo v eritrocitih.

Brimonidin se po topikalni okularni uporabi hitro absorbira v oko. Pri kuncih so bile največje očesne koncentracije v večini primerov dosežene v manj kot eni uri. Največje plazemske koncentracije pri človeku znašajo <1 ng/ml in so tudi dosežene v manj kot eni uri. Plazemske koncentracije upadajo z razpolovnim časom približno 2 do 3 ur. Med dolgoročno uporabo zdravila ne prihaja do njegovega kopičenja.

V klinični študiji topikalne okularne uporabe zdravila za primerjavo sistemske farmakokinetike zdravila SIMBRINZA, uporabljenega dvakrat ali trikrat na dan, in posameznih enakih odmerkov brinzolamida ter brimonidina je bila farmakokinetika brinzolamida in N-desetilbrinzolamida v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi kombiniranega zdravila podobna kot pri uporabi samega brinzolamida. Tudi plazemska farmakokinetika brimonidina iz kombiniranega zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja je bila podobna vrednostim samostojno uporabljenega brimonidina, z izjemo skupine, ki se je zdravila z zdravilom SIMBRINZA dvakrat na dan, pri kateri je bila srednja vrednost AUC_{0-12 h} približno 25 % nižja kot pri samostojno uporabljenem brimonidinu v odmerjanju dvakrat na dan.

Porazdelitev

Študije pri kuncih so pokazale, da so najvišje koncentracije brinzolamida v očesu po njegovi topikalni uporabi dosežene v sprednjih tkivih, kot so roženica, veznica, prekatna vodka ter šarenica in ciliarnik. Njegovo zadrževanje v očesnih tkivih je podaljšano zaradi vezave na karboanhidrazo. Brinzolamid se zmerno (približno 60 %) veže na plazemske proteine pri človeku.

Zaradi znane vezave na melanin kaže brimonidin afiniteto za pigmentirana očesna tkiva, še posebej za šarenico in ciliarnik, vendar klinični in predklinični podatki o njegovi varnosti kažejo, da ga bolniki dobro prenašajo in je varen tudi pri dolgotrajni uporabi.

Biotransformacija

Brinzolamid se presnavlja z izoencimi jetrnega citokroma P450, to so CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. Njegov glavni presnovek je N-desetilbrinzolamid, sledijo pa mu N-desmetoksipropil in O-desmetilni presnovki, poleg tega pa tudi analog N-propionske kisline, ki nastane z oksidacijo N-propilne stranske verige O-desmetilbrinzolamida. Brinzolamid in N-desetilbrinzolamid ne zavirata izoencimov citokroma P450 pri koncentracijah, ki predstavljajo najmanj 100-kratnik največjih sistemskih vrednosti.

Brimonidin se obsežno presnovi z jetmo aldehydno oksidazo s tvorbo 2-oksobrimonidina, 3-oksobrimonidina in 2,3-dioksobrimonidina kot glavnih presnovkov. Opazili so tudi oksidativni razcep imidazolinskega obroča na 5-bromo-6-gvanidinokinoksalin.

Izločanje

Brinzolamid se izloča predvsem z urinom, v nespremenjeni obliki. Pri človeku je brinzolamid v urinu obsegal približno 60 % odmerka, N-desetilbrinzolamid pa 6 % odmerka. Podatki pri podganah so pokazali tudi nekaj izločanja z žolčem (približno 30 %), predvsem v obliki presnovkov.

Tudi brimonidin se izloča predvsem z urinom, v obliki presnovkov. Pri podganah in opicah so presnovki v seču obsegali od 60 % do 75 % peroralnega ali intravenskega odmerka.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika brinzolamida je nelinearna zaradi nasičenosti vezave na karboanhidrazo v polni krvi in različnih tkivih. Izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja ne narašča sorazmerno odmerku.

Nasprotno pa ima brimonidin linearno farmakokinetiko v razponu kliničnih terapevtskih odmerkov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zdravilo SIMBRINZA je namenjeno za lokalno delovanje v očesu. Ocena očesne izpostavljenosti zdravilu pri človeku pri uporabi učinkovitih odmerkov ni izvedljiva. Farmakokinetičnih in farmakodinamičnih razmerij v zvezi z znižanjem očesnega tlaka pri človeku niso ugotavljali.

Druge posebne populacije

Pri zdravilu SIMBRINZA niso izvedli študij za določitev vpliva starosti, rase in ledvične ali jetrne okvare. Študija uporabe brinzolamida pri japonskih preiskovancih v primerjavi z ne-japonskimi je pokazala podobno sistemsko farmakokinetiko pri obeh skupinah. Študija, v kateri so preiskovanci z ledvično okvaro uporabljali brinzolamid, je pokazala 1,6- do 2,8-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti brinzolamidu in N-desetilbrinzolamidu pri preiskovancih z normalno oziroma zmerno ledvično okvaro. Povečanje koncentracij z učinkovino povezanih snovi v eritrocitih v stanju dinamičnega ravnovesja ni zaviralo aktivnosti karboanhidraze v eritrocitih do takšne stopnje, da bi bilo povezano s sistemskimi neželenimi učinki. Kljub temu pa kombinirano zdravilo ni priporočljivo za uporabo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/minuto).

Vrednosti C_{max} , AUC in razpolovni čas izločanja brimonidina pri starostnikih (>65 let starosti) so podobne kot pri mlajših odraslih. Vpliva ledvične in jetrne okvare na sistemsko farmakokinetiko brimonidina niso ovrednotili. Glede na majhno stopnjo sistemske izpostavljenosti brimonidinu po njegovi topikalni očesni uporabi lahko pričakujemo, da spremembe plazemske izpostavljenosti zdravilu ne bodo klinično pomembne.

Pediatrična populacija

Sistemske farmakokinetike brinzolamida in brimonidina pri njuni samostojni uporabi ali v kombinaciji pri pediatričnih bolnikih niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Brinzolamid

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj so opazili učinke samo pri izpostavljenostih, ki so bile toliko večje od največje izpostavljenosti pri človeku, da so jih lahko šteli za nepomembne za klinično uporabo. Pri kuncih peroralni in za samice toksični odmerki brinzolamida do 6 mg/kg/dan (261-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka 23 µg/kg/dan) niso pokazali nobenih učinkov na razvoj ploda. Pri podganah so odmerki 18 mg/kg/dan (783-kratnik priporočenega kliničnega dnevnega odmerka), ne pa 6 mg/kg/dan, povzročili nekoliko zmanjšano osifikacijo lobanje in sternalnih reber plodov. Ti izsledki so bili povezani z metabolično acidozo in z zmanjšanim pridobivanjem telesne mase pri samicah ter zmanjšano telesno maso plodov. Od odmerka odvisno zmanjšanje telesne mase plodov so opazili pri mladičih samic, ki so prejemale od 2 do 18 mg/kg/dan. Med dojenjem je odmerek brez neželenih učinkov pri mladičih znašal 5 mg/kg/dan.

Brimonidin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
propilenglikol
karbomer 974P
borova kislina
manitol
natrijev klorid
tiloksapol
klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (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

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

Škatla 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/1/14/933/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. julij 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. februar 2019

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

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

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 farmakovigilančne 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**ZUNANJA ŠKATLA 5 ml KAPALNI VSEBNIK****1. IME ZDRAVILA**

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapljice za oko, suspenzija
brinzolamid/brimonidinijev tartrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 2 mg brimonidinijevega tartrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Benzalkonijev klorid, propilenglikol, karbomer 974P, borova kislina, manitol, natrijev klorid, tiloksapol, klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid (za prilagoditev pH) in prečiščena voda. 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:

Odprto (1):

Odprto (2):

Odprto (3):

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

simbrinza

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

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapljice za oko
brinzolamid/brimonidinijev tartrat

okularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

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

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml kapljice za oko, suspenzija brinzolamid/brimonidinijev tartrat

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, optometristom (optikom) 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, optometristom (optikom) 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 SIMBRINZA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SIMBRINZA
3. Kako uporabljati zdravilo SIMBRINZA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SIMBRINZA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SIMBRINZA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SIMBRINZA vsebuje dve učinkovini, brinzolamid in brimonidinijev tartrat. Brinzolamid sodi v skupino zdravil, ki jim pravimo zaviralci karboanhidraze, brimonidinijev tartrat pa sodi v skupino zdravil, ki jim pravimo agonisti adrenergičnih receptorjev alfa-2. Obe učinkovini skupaj znižujeta očesni tlak.

Zdravilo SIMBRINZA uporabljamo za zniževanje očesnega tlaka pri odraslih bolnikih (starih 18 let in več), ki imajo očesno bolezen, imenovano glavkom, ali očesno hipertenzijo in pri katerih zvišanega očesnega tlaka ne moremo učinkovito nadzorovati samo z enim zdravilom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SIMBRINZA

Ne uporabljajte zdravila SIMBRINZA

- če ste alergični na brinzolamid ali brimonidinijev tartrat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na sulfonamide (mednje sodijo na primer zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni in okužb ter tudi diuretiki (tablete za odvajanje vode)),
- če jemljete zaviralce monoaminooksidaze (MAO) (mednje sodijo na primer zdravila za zdravljenje depresije ali Parkinsonove bolezni) ali določene antidepresive; obvestite svojega zdravnika, če jemljete kateri koli antidepresiv,
- če imate hude težave z ledvicami,
- če je vaša kri preveč kisla (motnja, ki ji pravimo hiperkloremična acidoza),
- pri dojenčkih in majhnih otrocih, mlajših od 2 let.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila SIMBRINZA se posvetujte z zdravnikom, optometristom (optikom) ali farmacevtom, če imate ali ste imeli v preteklosti:

- težave z jetri,
- vrsto zvišanega očesnega tlaka, imenovanega glavkom ozkega zakotja,
- suhe oči ali težave z roženico,
- koronarno srčno bolezen (bolezenski znaki so lahko bolečine v prsnem košu ali tiščanje v prsih, zasoplost ali dušenje), srčno popuščanje, visok ali nizek krvni tlak,
- depresijo,
- motnje prekrvavitve ali slabo prekrvavitev (kot je Raynaudova bolezen, Raynaudov sindrom ali insuficienca možganskih arterij).
- če je pri vas že kdaj prišlo do hudega kožnega izpuščaja ali luščenja kože, pojavljanja mehurjev in/ali ustnih razjed po uporabi zdravila SIMBRINZA ali drugih podobnih zdravil.

Pri uporabi zdravila SIMBRINZA 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, opisanimi v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo SIMBRINZA in takoj poiščite zdravniško pomoč.

Če nosite mehke kontaktne leče, ne smete uporabljati teh kapljic, če imate vstavljene leče. Glejte poglavje 'Nošenje kontaktnih leč – zdravilo SIMBRINZA vsebuje benzalkonijev klorid' v nadaljevanju.

Otroci in mladostniki

Zdravilo SIMBRINZA ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ker ga v tej starostni skupini še niso preskušali. Še posebej je pomembno, da se zdravilo ne uporablja pri otrocih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 'Ne uporabljajte zdravila SIMBRINZA' zgoraj), ker pri njih verjetno ni varno.

Druga zdravila in zdravilo SIMBRINZA

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

Zdravilo SIMBRINZA lahko vpliva na druga zdravila, ki jih jemljete, oziroma druga zdravila lahko vplivajo nanj, na primer druge kapljice za oko, ki jih uporabljate za zdravljenje glavkoma.

Obvestite svojega zdravnika, če uporabljate ali boste uporabljali katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila za zniževanje krvnega tlaka,
- zdravila za srce, vključno z digoksinom (uporablja se za zdravljenje bolezni srca),
- druga zdravila za zdravljenje glavkoma, ki se uporabljajo tudi za zdravljenje višinske bolezni, kot so acetazolamid, metazolamid in dorzolamid,
- zdravila, ki lahko vplivajo na presnovo, kot so klorpromazin, metilfenidat in rezerpin,
- protivirusna, protiretrovirusna zdravila (za zdravljenje okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti pri človeku (HIV)) ali antibiotike,
- zdravila proti glivicam ali kvasovkam,
- zaviralce monoaminooksidaze (MAO) ali antidepresive, vključno z amitriptilinom, nortriptilinom, klomipraminom, mianserinom, venlafaksinom in duloksetinom,
- anestetike,
- sedative, opiate ali barbiturate.

Posvetujte se z zdravnikom tudi, če se spremeni odmerek katerega koli od zdravil, ki jih trenutno jemljete.

Zdravilo SIMBRINZA skupaj z alkoholom

Če redno uživate alkohol, se posvetujte s svojim zdravnikom, optometristom (optikom) ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Alkohol lahko namreč vpliva na delovanje zdravila SIMBRINZA.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, optometristom (optikom) ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Ženskam, ki bi lahko zanosile, svetujemo uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom SIMBRINZA. Med nosečnostjo uporaba zdravila SIMBRINZA ni priporočljiva. Zdravila SIMBRINZA ne smete uporabljati, razen če vam ga vaš zdravnik izrecno predpiše.

Če dojite, lahko zdravilo SIMBRINZA prehaja v vaše mleko. Uporaba zdravila SIMBRINZA med dojenjem ni priporočljiva.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vaš vid bo lahko zamegljen ali neobičajen še nekaj časa po uporabi zdravila SIMBRINZA. Zdravilo SIMBRINZA lahko pri nekaterih bolnikih povzroči tudi omotico, dremavost ali utrujenost.

Ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler simptomi ne minejo.

Nošenje kontaktnih leč – zdravilo SIMBRINZA vsebuje benzalkonijev klorid

To zdravilo vsebuje 0,15 mg benzalkonijevega klorida v 5 ml, kar je enako 0,03 mg/ml.

Benzalkonijev klorid 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 SIMBRINZA

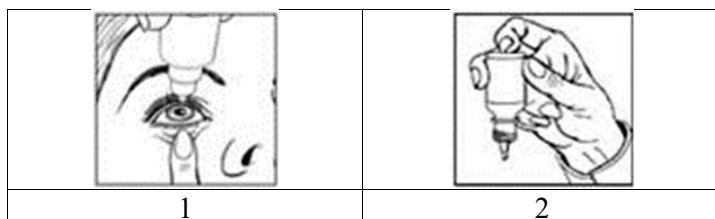
Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, optometrista (optika) ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, optometristom (optikom) ali farmacevtom.

Zdravilo SIMBRINZA smete uporabljati samo za oči. Ne smete ga zaužiti ali injicirati.

Priporočeni odmerek je ena kapljica v prizadeto oko ali očesi dvakrat na dan. Zdravilo uporabljajte vsak dan ob istem času.

Kako uporabljati zdravilo

Preden začnete, si umijte roke.



Pred uporabo dobro pretresite kapalni vsebnik.

Odvijte zaporko na kapalnem vsebniku. Če je varnostni obroček po odstranitvi zaporke ohlapen, ga pred uporabo zdravila odstranite.

Pri odpiranju ali zapiranju kapalnega vsebnika se ne dotikajte kapanke s prsti, saj lahko pride do okužbe kapljic.

Kapalni vsebnik držite med palcem in prsti, obrnjeno navzdol.

Nagnite glavo nazaj.

S čistim prstom potegnite spodnjo veko navzdol, da med veko in očesom nastane žepek, kamor boste vkapali kapljico (slika 1).

Vrh kapalnega vsebnika približajte k očesu. Če vam to 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 pritekla ena kapljica zdravila SIMBRINZA.

Ne stiskajte kapalnega vsebnika - izdelan je tako, da zadostuje že rahel pritisk na njegovo dno (slika 2).

Da bi zmanjšali količino zdravila, ki bi lahko prišlo v druge dele telesa, po uporabi kapljic za oko zaprite oko in rahlo pritisnite s prstom na očesni kot ob nosu za najmanj 2 minuti.

Če uporabljate kapljice na obeh očesih, ponovite te korake tudi na drugem očesu. Preden vnesete kapljico v drugo oko, vam ni treba zapreti in stresati kapalnega vsebnika. Takoj po uporabi kapalni vsebnik spet tesno zaprite z zaporko.

Če uporabljate tudi druge kapljice za oko poleg zdravila SIMBRINZA, počakajte najmanj pet minut med uporabo zdravila SIMBRINZA in drugih kapljic.

Če kapljica zgreši oko, poskusite ponovno.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila SIMBRINZA, kot bi smeli

Sperite oko s toplo vodo. Kapljic ne vkapajte ponovno, dokler ne bo čas za naslednji redni odmerek.

Pri odraslih, ki so nenamerno zaužili zdravila z brimonidinom, so se pojavili zmanjšan srčni utrip, znižan krvni tlak, ki mu je lahko sledil zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, težave z dihanjem in učinki na živčni sistem. Če se to zgodi, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri otrocih, ki so nenamerno zaužili zdravila z brimonidinom, so poročali o resnih neželenih učinkih. Med bolezenskimi znaki so opazili zaspanost, mlahavost, nizko telesno temperaturo, bledico in težave z dihanjem. Če se to zgodi, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste nenamerno zaužili zdravilo SIMBRINZA, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo SIMBRINZA

Nadaljujte z naslednjim odmerkom po načrtu. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Ne vkapajte več kot eno kapljico v prizadeto oko (oči) dvakrat na dan.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo SIMBRINZA

Ne prenehajte uporabljati zdravila SIMBRINZA, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo SIMBRINZA, vaš očesni tlak ne bo nadzorovan in lahko pride do izgube vida.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, optometristom (optikom) 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 se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte z uporabo tega zdravila in nemudoma poiščite medicinsko pomoč, ker so to lahko znaki reakcije na zdravilo. Pogostnost alergijskih reakcij na zdravilo ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- hude kožne reakcije, vključno z izpuščajem, rdečino ali srbenjem po telesu ali v očeh,
- težko dihanje,
- bolečine v prsnem košu, nepravilen srčni utrip.

Če občutite skrajno utrujenost ali omotico, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri uporabi zdravila SIMBRINZA in drugih zdravil, ki vsebujejo samo brinzolamid ali brimonidin, so opazali naslednje neželene učinke.

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

- 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).

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

- Učinki na oko: alergijski konjunktivitis (očesna alergija), vnetje površine očesa, očesna bolečina, neprijeten občutek v očesu, zamegljen ali neobičajen vid, rdečina očesa
- Splošni neželeni učinki: dremavost, omotica, motnje okušanja, suha usta

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

- Učinki na oko: poškodba površine očesa z izgubo celic, vnetje očesne veke, oborine na površini očesa, občutljivost na svetlobo, otekanje očesa (roženice ali očesne veke), suho oko, izcedek iz očesa, zasoljeno oko, rdečina očesnih vek, neobičajen ali zmanjšan občutek v očesu, utrujene oči, slabši vid, dvojni vid, delci zdravila v očesu.
- Splošni neželeni učinki: znižan krvni tlak, bolečine v prsnem košu, nepravilen srčni utrip, upočasnjeno ali pospešeno bitje srca, razbijanje srca, težave s spanjem (nespečnost), nočne more, depresija, splošna oslabeledost, glavobol, omotica, živčnost, razdražljivost, splošno slabo počutje, izguba spomina, zasoplost, astma, krvavitve iz nosu, bolezenski znaki prehlada, suh nos ali žrelo, vnetje žrela, draženje žrela, kašelj, izcedek iz nosu, zamašen nos, kihanje, okužba sinusov, zastajanje tekočine v prsnem košu, zvenenje v ušesu, prebavne motnje, napenjanje ali trebušne bolečine, siljenje na bruhanje, driska, bruhanje, neobičajni občutki v ustih, povečani alergijski bolezenski znaki na koži, izpuščaj, neobičajni občutki po koži, izpadanje las, srbenje po vsem telesu, zvišane vrednosti klora v krvi ali zmanjšano število rdečih krvničk, ugotovljeno s krvno preiskavo, bolečine, bolečine v hrbtu, mišične bolečine ali krči, ledvične bolečine, npr. v obliki bolečin v križu, zmanjšana spolna sla, spolne motnje pri moških.

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- Učinki na oko: zoženje zenice.
- Splošni neželeni učinki: omedlevica, zvišan krvni tlak.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Učinki na oko: zmanjšana rast trepalnic.
- Splošni neželeni učinki: tresenje, zmanjšano občutenje, izguba okusa, nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter, otekanje obraza, sklepne bolečine, pogosto odvajanje seča, bolečine v prsnem košu, otekanje udov, 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).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, optometristom (optikom) 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 SIMBRINZA

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 zavrzite 4 tedne po prvem odprtju, da boste preprečili okužbe, in potem uporabite nov vsebnik. Na škatlo kapalnega vsebnika 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 z optometristom (optikom) ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SIMBRINZA

- Učinkovini sta brinzolamid in brimonidinijev tartrat. En ml suspenzije vsebuje 10 mg brinzolamida in 2 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina.
- Pomožne snovi so benzalkonijev klorid (glejte poglavje 2 'Nošenje kontaktnih leč - zdravilo SIMBRINZA vsebuje benzalkonijev klorid'), propilenglikol, karbomer 974P, borova kislina, manitol, natrijev klorid, tiloksapol, klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid in prečiščena voda.

Zelo majhne količine klorovodikove kisline in/ali natrijevega hidroksida so dodane za ohranjanje normalne kislosti (pH vrednosti).

Izgled zdravila SIMBRINZA in vsebina pakiranja

Zdravilo SIMBRINZA kapljice za oko, suspenzija, je tekočina (bela do belkasta suspenzija), ki je na voljo v pakiranju z enim ali tremi 5 ml kapalnimi vsebniki z navojno zaporko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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 dne

Drugi viri informacij

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