

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 5 mg de timolol (como maleato de timolol).

Excipientes:

Un ml de suspensión contiene 0,10 mg cloruro de benzalconio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en suspensión (colirio).

Suspensión uniforme de color entre blanco y blanquecino, pH 7,2 (aproximadamente).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

La dosis es de una gota de AZARGA dos veces al día en el saco conjuntival del ojo (s) afectado (s).

Después de la instilación es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguir una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos.

Si se olvida una dosis, debe continuarse el tratamiento con la siguiente dosis, tal como estaba planificado. La dosis no debe sobrepasar de una gota dos veces al día en el ojo (s) afectado(s).

Cuando AZARGA vaya a sustituir a otro fármaco antiglaucomatoso oftálmico, se debe interrumpir la administración de ese otro fármaco e iniciar la administración de AZARGA al día siguiente.

Pacientes pediátricos

AZARGA no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios con AZARGA ni con timolol 5 mg/ml colirio en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se ha estudiado el tratamiento con AZARGA en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes con acidosis hiperclorémica. Como la brinzolamida y su principal metabolito se excretan predominantemente por vía renal, AZARGA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oftálmica.

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Asma bronquial, historial de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca evidente o shock cardiogénico.
- Rinitis alérgica grave e hiperreactividad bronquial; hipersensibilidad a otros betabloqueantes.
- Acidosis hiperclorémica. (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal grave.
- Hipersensibilidad a sulfonamidas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sistémicos

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, brinzolamida y timolol se absorben sistémicamente. Debido al componente beta adrenérgico timolol, se pueden producir el mismo tipo de reacciones adversas cardiovasculares y pulmonares que se observan con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. La insuficiencia cardíaca debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con timolol. En los pacientes con historial de enfermedad cardíaca grave se deben vigilar los signos de insuficiencia cardíaca y controlar la frecuencia del pulso. Después de la administración de maleato de timolol, se han notificado reacciones respiratorias y reacciones cardíacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma y, rara vez, muerte relacionada con insuficiencia cardíaca. Los fármacos betabloqueantes adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil insulino dependiente ya que los agentes betabloqueantes adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda. Pueden enmascarar también los signos de hipertiroidismo y causar el empeoramiento de la angina Prinzmetal, trastornos circulatorios centrales y periféricos graves e hipotensión.

AZARGA contiene brinzolamida, una sulfonamida. Con la administración tópica pueden aparecer las mismas reacciones adversas que se atribuyen a sulfonamidas. Se han notificado trastornos ácido-base con inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, debe interrumpirse el uso de este medicamento.

En pacientes tratados simultáneamente con un inhibidor de la anhidrasa carbónica vía oral y AZARGA, potencialmente puede producirse un efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica. No se ha estudiado y no se recomienda la administración concomitante de AZARGA e inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas

Mientras siguen un tratamiento con betabloqueantes adrenérgicos, los pacientes con historial de atopia o reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos, pueden no responder a la dosis habitual de adrenalina que se emplea para tratar las reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante

Timolol puede interactuar con otros medicamentos (ver sección 4.5).

Cuando AZARGA se administra a pacientes que ya están recibiendo un fármaco betabloqueante oral, puede potenciarse el efecto sobre la presión intraocular o los conocidos efectos sistémicos de bloqueo de los receptores beta. No se recomienda la administración local de dos betabloqueantes adrenérgicos ni de dos inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Efectos oculares

La experiencia con AZARGA en el tratamiento de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario es limitada. En estos pacientes se recomienda precaución y estrecha monitorización de la PIO.

No se ha estudiado la administración de AZARGA en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

En pacientes de edad avanzada, los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales pueden empeorar la capacidad para realizar tareas que necesiten alerta mental y/o coordinación física. Puesto que AZARGA se absorbe sistémicamente, estos efectos pueden presentarse tras su administración oftálmica.

No se ha investigado el posible papel de la brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas alteradas (especialmente en pacientes con recuento de células endoteliales bajo). Específicamente, no se han estudiado pacientes portadores de lentes de contacto por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso de estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal y el uso de lentes de contacto podría aumentar el riesgo para la córnea. Se recomienda monitorización estricta en pacientes con córneas alteradas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos, produce queratopatía punteada y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Puesto que AZARGA contiene cloruro de benzalconio, se recomienda monitorización estrecha si se utiliza con frecuencia o durante periodos prolongados.

AZARGA contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación y se sabe que altera el color de las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de AZARGA y esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de colocarse las lentes de contacto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con AZARGA.

AZARGA contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administra por vía oftálmica, se absorbe a nivel sistémico. Se han notificado alteraciones ácido-base con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones en los pacientes tratados con AZARGA.

Los isoenzimas del citocromo P-450 responsables del metabolismo de brinzolamida son CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Es de esperar que inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir y troleandomicina inhiban el metabolismo de brinzolamida debido al CYP3A4. Se aconseja precaución si se administran inhibidores del CYP3A4 de forma concomitante. Sin embargo, dado que la principal vía de eliminación es la renal, no es probable que se produzca acumulación de brinzolamida. Brinzolamida no es un inhibidor de los isoenzimas del citocromo P-450.

Cuando se administran colirios con timolol concomitantemente con bloqueantes orales de los canales de calcio, guanetidina o fármacos betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos, existe un potencial de efectos aditivos que provoca hipotensión y/o marcada bradicardia.

El empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina.

Se ha notificado la potenciación del betabloqueo sistémico (ej. disminución de frecuencia cardíaca) durante el tratamiento combinado con inhibidores CYP2D6 (ej. quinidina, cimetidina) y timolol.

Los betabloqueantes pueden incrementar el efecto hipoglucémico de los fármacos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de brinzolamida en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Estudios epidemiológicos bien controlados con betabloqueantes vía sistémica no indicaron efectos de malformaciones, aunque se observaron algunos efectos farmacológicos tales como bradicardia en fetos o neonatos. Los datos en un número limitado de embarazos expuestos no indican efectos adversos de timolol en colirio sobre la gestación o la salud del feto/recién nacido pero en un caso se notificó bradicardia y arritmia en el feto de una mujer tratada con timolol colirio. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

No debe utilizarse AZARGA durante el embarazo a no ser que sea realmente necesario.

Lactancia

Se desconoce si brinzolamida es excretada en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran excreción de brinzolamida en la leche materna. Timolol se excreta en la leche materna. No obstante, con dosis terapéuticas de AZARGA no son de esperar efectos en los recién nacidos/niños lactantes. Puede utilizarse AZARGA durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como con cualquier colirio, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral pueden empeorar la capacidad de pacientes ancianos para realizar tareas que requieran alerta mental y/o coordinación física (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En dos ensayos clínicos de 6 y 12 meses de duración con 394 pacientes tratados con AZARGA, la reacción adversa notificada con más frecuencia (3,6%) tras la instilación fue visión borrosa transitoria que dura desde unos pocos segundos a pocos minutos.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación por órganos	Término preferido MedDRA
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> : insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> : disgeusia
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : visión borrosa, dolor ocular, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos <u>Poco frecuentes</u> : erosión corneal, queratitis punteada, ojo seco, secreción ocular, prurito en el ojo, hiperemia ocular, blefaritis, conjuntivitis alérgica, alteración corneal, reflejos flamígeros ("flare") en la cámara anterior, hiperemia conjuntival, costras en el margen del párpado, astenopía, sensación anormal en el ojo, prurito en los párpados, blefaritis alérgica, eritema del párpado
Trastornos vasculares	<u>Poco frecuentes</u> : presión sanguínea disminuida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Poco frecuentes</u> : enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolor faríngeolaringeo, rinorrea, tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes</u> : trastorno del pelo, liquen plano

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Una reacción adversa sistémica notificada con frecuencia durante los ensayos clínicos y asociada al uso con AZARGA fue disgeusia (sabor amargo o extraño en la boca después de la instilación).

Posiblemente está causada por el paso del colirio a la nasofaringe a través del conducto nasolagrimal y se atribuye a la brinzolamida. La incidencia de este efecto puede reducirse con la oclusión nasolagrimal o cerrando los ojos suavemente (ver sección 4.2).

AZARGA contiene brinzolamida que es una sulfonamida inhibidora de la anhidrasa carbónica con absorción sistémica. Los inhibidores sistémicos de la anhidrasa carbónica generalmente se asocian a efectos gastrointestinales, del sistema nervioso, hematológicos, renales y metabólicos. Tras la administración oftálmica, pueden producirse el mismo tipo de reacciones adversas que las atribuidas a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales.

AZARGA contiene brinzolamida y timolol (como maleato de timolol). Las reacciones adversas adicionales relacionadas con el uso individual de los componentes observadas en los ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización que pueden ocurrir con AZARGA son:

	Brinzolamida 10 mg/ml	Timolol 5 mg/ml
Sistema de clasificación por órganos	Término preferido MedDRA	
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	reducción del recuento de hematíes, elevación del cloruro en sangre	
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	apatía, depresión, estado de ánimo deprimido, libido disminuida, pesadillas, nerviosismo	depresión
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, disfunción motora, amnesia, pérdida de memoria, vértigo, parestesia, temblor, dolor de cabeza, hipoestesia, ageusia	isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, síncope, miastenia gravis, parestesia, dolor de cabeza, vértigo
Trastornos oculares	queratitis, queratopatía, relación fóvea/papila del nervio óptico aumentada, defecto del epitelio corneal, trastorno del epitelio corneano, presión intraocular elevada, depósito en el ojo, manchas corneales, edema corneal, conjuntivitis, meibomitis, diplopía, deslumbramiento, fotofobia, fotopsia, agudeza visual disminuida, pterigión, molestia ocular, queratoconjuntivitis seca, hipoestesia ocular, pigmentación escleral, quiste subconjuntival, lagrimeo aumentado, alteración visual, hinchazón ocular, alergia ocular, madarosis, trastorno del párpado, edema palpebral	conjuntivitis, diplopía, ptosis palpebral, queratitis, alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	tinnitus, vértigo	
Trastornos cardíacos	distrés cardiorrespiratorio, angina de pecho, bradicardia, frecuencia cardíaca irregular, arritmia, palpitaciones, taquicardia, frecuencia cardíaca aumentada	paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmia, bloqueo aurículo ventricular, bradicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	incremento de la presión sanguínea, hipertensión	hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea, asma, hiperactividad bronquial, epistaxis, irritación de garganta, congestión nasal, congestión del tracto respiratorio alto, goteo postnasal, estornudos, sequedad nasal	insuficiencia respiratoria, broncoespasmo, disnea, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	boca seca, esofagitis, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, dolor abdominal alto, molestia abdominal, molestia en el estómago, movimientos intestinales frecuentes, trastorno gastrointestinal, hipoestesia oral, paraestesia oral, flatulencia	diarrea, náuseas
Trastornos hepatobiliares	anomalías en las pruebas de la función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	urticaria, erupción maculopapular, erupción, prurito generalizado, alopecia, tirantez de piel, dermatitis, eritema	alopecia, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor de extremidades	
Trastornos renales y urinarios	dolor renal, polaquiuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	dolor, astenia, molestia torácica, fatiga, sensación anormal, sensación de inquietud, irritabilidad, dolor torácico, edema periférico, malestar, residuo de medicamento	astenia, dolor torácico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	sensación de cuerpo extraño en el ojo	

Población pediátrica

AZARGA no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Si se produce una sobredosis con AZARGA colirio, el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Pueden producirse desequilibrio electrolítico, desarrollo de un estado acidótico, y posiblemente efectos sobre el sistema nervioso central. Deben monitorizarse los niveles séricos de electrolitos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo. Según estudios realizados, timolol no se dializa fácilmente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados antiglaucoma y mióticos
Código ATC: S01ED51

Mecanismo de acción

AZARGA contiene dos principios activos: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de secreción de humor acuoso, pero lo hacen por diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estos dos principios activos produce una reducción adicional de la PIO en comparación con cada uno de los componentes por separado.

Brinzolamida, es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica II (AC-II), isoenzima predominante en el ojo. La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares del ojo disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de sodio y fluido.

Timolol es un fármaco bloqueante adrenérgico no selectivo que carece de actividad simpaticomimética intrínseca, actividad depresora directa del miocardio o actividad estabilizadora de membrana. Los estudios en humanos con tonografía y fluorofotometría sugieren que su acción predominante se relaciona con reducción de la formación de humor acuoso y con un leve incremento del flujo de salida.

Efectos farmacodinámicos

Efectos clínicos:

En un ensayo clínico controlado de 12 meses de duración, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular quienes en opinión del investigador podrían beneficiarse del tratamiento combinado y que presentan PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de AZARGA administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg. La no inferioridad de AZARGA frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml respecto a la reducción media de la PIO se demostró en todas las visitas a través de todos los controles a distintos tiempos.

En un estudio clínico controlado de 6 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto medio de disminución de la PIO de AZARGA administrado dos veces al día fue de 7 a 9 mmHg, y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml administrado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml administrado dos veces al día. Se observó una reducción estadísticamente superior en la PIO media en comparación con ambos brinzolamida y timolol en todos los tiempos y en todas las visitas a lo largo del ensayo.

En tres ensayos clínicos controlados, la molestia ocular tras instilación de AZARGA fue significativamente más baja que la de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y pasan a la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida vía oral (1 mg) dos veces al día durante 2 semanas para acortar el tiempo en alcanzar el estado estacionario antes de comenzar la administración de AZARGA. Después de administrar AZARGA dos veces al día durante 13 semanas, el promedio de las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos (RBC) fue $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ y $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ a las 4, 10 y 15 semanas, respectivamente, indicando que se mantenían las concentraciones de brinzolamida en eritrocitos del estado estacionario.

En estado estacionario, después de la administración de AZARGA, los valores de C_{max} plasmática media y AUC_{0-12h} de timolol fueron un 27% y 28% inferiores (C_{max} : $0,824 \pm 0,453$ ng/ml; AUC_{0-12h} : $4,71 \pm 4,29$ ng h/ml), respectivamente, en comparación con la administración de timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494$ ng/ml; AUC_{0-12h} : $6,58 \pm 3,18$ ng h/ml). La menor exposición sistémica a timolol después de la administración de AZARGA no es clínicamente significativa. Después de la administración de AZARGA, la C_{max} media de timolol se alcanzó a las $0,79 \pm 0,45$ horas.

Distribución

La brinzolamida se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 60%). Se acumula en los eritrocitos debido a su elevada afinidad de unión a la AC-II y en menor grado a la AC-I. Su metabolito activo, el N-desetil también se acumula en los eritrocitos donde se une principalmente a AC-I. La afinidad de brinzolamida y del metabolito por los eritrocitos y tejido AC produce concentraciones plasmáticas bajas.

Los datos de distribución en tejido ocular de conejos mostraron que el timolol puede determinarse en humor acuoso hasta 48 horas después de la administración de AZARGA. En estado estacionario, el timolol puede detectarse en plasma humano durante hasta 12 horas después de la administración de AZARGA.

Metabolismo

Las vías de metabolización de brinzolamida son N-desalquilación, O-desalquilación y la oxidación de su cadena lateral N-propil. El N-desetil brinzolamida es el metabolito principal de brinzolamida en humanos, el cuál también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los eritrocitos. Estudios *in vitro* muestran que el metabolito de brinzolamida implica principalmente al CYP3A4 así como al menos otros cuatro isoenzimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9).

Timolol se metaboliza por dos vías. En una ruta se forma una cadena lateral de etanolamina en el anillo de tiadiazol y en la otra una cadena lateral etanólica en el nitrógeno morfolínico y una segunda cadena lateral similar con un grupo carbonilo adyacente al nitrógeno. El metabolismo del timolol es mediado principalmente por CYP2D6.

Excreción

La brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal (aproximadamente 60%). Aproximadamente un 20% de la dosis se elimina en forma de metabolito en la orina. En orina, los componentes predominantes son brinzolamida y N-desetil-brinzolamida junto con trazas (<1%) de los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil.

El timolol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Aproximadamente el 20% de una dosis de timolol se excreta inalterado por la orina y el resto en forma de metabolitos. La $t_{1/2}$ plasmática de timolol es de 4,8 horas después de la administración de AZARGA.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Brinzolamida

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis múltiples, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que brinzolamida no presenta especial riesgo en humanos.

En estudios de toxicidad durante el desarrollo de conejos a dosis orales de brinzolamida de hasta 6 mg/kg/día (214 veces la dosis clínica diaria recomendada de 28 µg/kg/día) no se evidenció ningún efecto sobre el desarrollo fetal, a pesar de que se produjo toxicidad maternal significativa. Estudios similares en ratas mostraron una leve reducción de la osificación del cráneo y esternebra de fetos de hembras que recibieron dosis de brinzolamida de 18 mg/kg/día (642 veces la dosis clínica diaria recomendada), pero no en las de 6 mg/kg/día. Estos hallazgos se observaron con dosis que causaron acidosis metabólica con disminución de la ganancia de peso corporal en las madres y reducción del peso fetal. En las crías de madres que recibieron brinzolamida por vía oral se observaron disminuciones del peso fetal dependientes de la dosis oral de brinzolamida administrada, que oscilaron desde un descenso leve (aproximadamente 5-6%) con 2 mg/kg/día a cerca del 14% con 18 mg/kg/día. Durante el periodo de lactancia, la concentración que no presentó efectos adversos en las crías fue de 5 mg/kg/día.

Timolol

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis múltiple, genotoxicidad y potencial carcinogénico, revelaron que timolol no presenta especial riesgo en humanos. Estudios de toxicidad para la reproducción con timolol mostraron osificación fetal retardada en ratas sin efectos adversos en el desarrollo postnatal (a 50 mg/kg/día o 3500 veces la dosis clínica diaria de 14 µg/kg/día) y un incremento de resorción fetal en conejos (a 90 mg/kg/día o 6400 veces la dosis clínica diaria).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio
Manitol (E421)
Carbómero 974P
Tiloxapol
Edetato de disodio
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

4 semanas después de la primera apertura del envase.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos redondos de polietileno de baja densidad opacos con un gotero dispensador y tapón de rosca (DROP-TAINER) blanco de polipropileno que contiene 5 ml de suspensión.

Envase que contiene 1 ó 3 frascos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Pentagon Park
Boundary Way
Hemel Hempstead
Herts HP2 7UD
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

**TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA
LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 4.0 de fecha 21 de Junio de 2007 incluida en el Módulo 1.8.1 de la Solicitud de Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detallados en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acordó en la versión 01 de fecha 30 de Septiembre de 2007 (con fecha efectiva 16 de Mayo de 2008) del Plan de Gestión de Riesgos (PGR), presentada en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada por el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el próximo Informe Periódico de seguridad (IPS).

Además se debe presentar un PGR actualizado

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A solicitud de la EMEA

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE UN FRASCO 5 ml + CAJA PARA 3 FRASCOS DE 5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión
Brinzolamida/Timolol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de suspensión contiene 10 mg brinzolamida y 5 mg timolol (como maleato de timolol)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: cloruro de benzalconio, manitol (E421), carbómero 974P, tiloxapol, edetato de disodio, cloruro de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), agua purificada.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Colirio en suspensión

1 x 5 ml

3 x 5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oftálmica.

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Fecha de apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Pentagon Park
Boundary Way
Hemel Hempstead
Herts HP2 7UD
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/001 1 x 5 ml

EU/0/00/000/002 3 x 5 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

azarga

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio
Brinzolamida/Timolol
Vía oftálmica.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:
Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.
Fecha de apertura:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6 OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml colirio en suspensión Brinzolamida/Timolol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es AZARGA y para qué se utiliza
2. Antes de usar AZARGA
3. Cómo usar AZARGA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AZARGA
6. Información adicional

1. QUÉ ES AZARGA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

AZARGA se utiliza para tratar la presión elevada en los ojos, que puede dar lugar a una enfermedad llamada glaucoma.

AZARGA es una asociación de tratamientos para el glaucoma, que contiene dos principios activos que actúan juntos para reducir la presión en el interior del ojo.

2. ANTES DE USAR AZARGA

No use AZARGA

- si es alérgico a alguno de los componentes de AZARGA. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.
- si padece problemas respiratorios como asma, bronquitis u otro tipo de problemas respiratorios.
- si padece un ritmo cardíaco lento, insuficiencia cardíaca o trastornos del ritmo cardíaco.
- si tiene demasiada acidez en sangre (una enfermedad llamada acidosis hiperclorémica).
- si padece problemas graves de riñón.

Tenga especial cuidado con AZARGA

- si padece angina de pecho, problemas de circulación o presión sanguínea baja. AZARGA puede empeorar cualquiera de estas situaciones. Si está preocupado por cualquier cambio en estos síntomas, consulte a su médico lo antes posible.
- si sufre cualquier reacción alérgica grave mientras está utilizando AZARGA, cualquiera que sea la causa, el tratamiento con adrenalina puede no ser tan efectivo. Por lo tanto, cuando reciba cualquier otro tratamiento, comunique al profesional sanitario que está utilizando AZARGA.

- si padece diabetes. AZARGA puede enmascarar los síntomas debidos a un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia) tales como inestabilidad y mareo, por tanto debe utilizarlo con precaución.
- si tiene problemas de hígado. Comuníquelo a su médico.
- si tiene los ojos secos o problemas de córnea. Comuníquelo a su médico.
- No se recomienda AZARGA en niños menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

AZARGA puede afectar o puede ser afectado por otros medicamentos que usted esté utilizando, incluyendo otros colirios para el tratamiento del glaucoma. Consulte a su médico si está utilizando o piensa utilizar medicamentos para disminuir la presión sanguínea, medicamentos para el corazón, medicamentos para tratar la diabetes, medicamentos para tratar úlceras gástricas, o medicamentos antifúngicos, antivirales o antibióticos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, o cree que puede estarlo, no debe usar AZARGA. Consulte con su médico antes de utilizar AZARGA.

Si se encuentra en periodo de lactancia, puede utilizar AZARGA.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas hasta que su visión sea clara. Inmediatamente después de la aplicación de AZARGA puede notar que su visión se vuelve borrosa.

Uno de los componentes activos puede empeorar en los pacientes de edad avanzada la capacidad de realizar tareas que requieran agudeza mental y/o coordinación física. Si le afecta tenga cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de AZARGA

AZARGA contiene un conservante (cloruro de benzalconio) que puede alterar el color de las lentes de contacto blandas y causar irritación en el ojo. Además, no debe llevar lentes de contacto mientras esté utilizando AZARGA. Debe esperar 15 minutos después de aplicarse AZARGA antes de volver a colocarse las lentes.

3. CÓMO USAR AZARGA

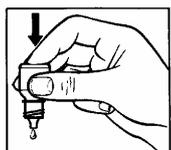
Siga exactamente las instrucciones de administración de AZARGA indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Dosis habitual

Adultos: Una gota en el ojo u ojos afectado(s), dos veces al día- por la mañana y por la noche. Sólo debe aplicarse AZARGA en los dos ojos si su médico así se lo ha recomendado. Siga el tratamiento durante todo el período de tiempo indicado por su médico.



1



2



3

- Tome el frasco de AZARGA y sitúese delante de un espejo.
- Lávese las manos.
- Agite bien antes de usar.
- Desenrosque el tapón.
- Sostenga el frasco, boca abajo, entre los dedos pulgar y corazón.
- Inclíne la cabeza hacia atrás. Separe suavemente el párpado del ojo con un dedo, hasta que se forme una bolsa, en la que deberá de caer la gota (Figura 1)
- Acerque la punta del frasco al ojo. Puede ayudarse con el espejo.
- No toque el ojo, el párpado, zonas próximas ni otras superficies con el cuentagotas porque las gotas podrían contaminarse.
- Presione suavemente la base del frasco para que caiga una gota de AZARGA cada vez.
- No apriete el frasco: está diseñado para que una suave presión sobre la base sea suficiente (Figura 2).
- Después de utilizar AZARGA, presione con el dedo el borde del ojo, junto a la nariz (Figura 3). Esto ayuda a evitar que AZARGA pase al resto del cuerpo.
- Si se aplica gotas en ambos ojos, repita todos los pasos anteriores con el otro ojo.
- Cierre bien el frasco inmediatamente después de utilizar el producto.
- Utilice un solo frasco antes de abrir el siguiente.

Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.

Si se ha aplicado más AZARGA del que debiera, puede eliminarlo lavando los ojos con agua templada. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis.

Si olvidó usar AZARGA, continúe con la siguiente dosis que estaba prevista. No se aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada. No se aplique más de una gota dos veces al día en el ojo(s) afectado(s).

Si deja de utilizar AZARGA sin consultar con su médico, la presión en su ojo no estará controlada lo que le podría provocar pérdida de visión.

Si está utilizando otro colirio, espere por lo menos 5 minutos entre la aplicación de AZARGA y de las otras gotas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, AZARGA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A menos que los efectos sean graves, siga normalmente con el tratamiento. Si estos efectos le preocupan, consulte a su médico o farmacéutico.

Se han observado los siguientes efectos adversos con el uso de AZARGA:

Efectos adversos frecuentes

(Entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

Efectos en el ojo: visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, sensación extraña en los ojos

Otros efectos: mal sabor

Efectos adversos poco frecuentes

(Entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

Efectos en el ojo: inflamación con daño en la superficie ocular, inflamación dentro del ojo, enrojecimiento del ojo, picor en el ojo; picor, enrojecimiento, hinchazón o costras en el párpado; secreción del ojo, alergia ocular, ojo seco, vista cansada

Otros efectos: enfermedad pulmonar crónica, descenso de la presión sanguínea, irritación de garganta, tos, dificultad para dormir, inflamación, enrojecimiento o picor de la piel, secreción nasal (moqueo), trastorno del pelo

Adicionalmente:

AZARGA es una asociación de 2 medicamentos comercializados actualmente. Los efectos adversos que se han observado con los medicamentos por separado y que pueden tener lugar con AZARGA son los siguientes:

Efectos en el ojo: daño del nervio óptico, aumento de la presión ocular, depósitos en la superficie del ojo, trastorno del epitelio de la cornea, percepción de estímulos disminuida en el ojo, inflamación o infección de la conjuntiva, visión anormal, doble o reducida, aumento de la pigmentación del ojo, bulto en la superficie del ojo, aumento de la producción de lágrimas, hinchazón ocular, sensibilidad a la luz, disminución del crecimiento o número de pestañas, caída de los párpados, inflamación de las glándulas del párpado

Otros efectos:

Corazón y circulación: cambios en la frecuencia o ritmo cardiacos, dolor en el pecho, función cardiaca reducida, parada cardiaca, aumento de la presión sanguínea, disminución del flujo sanguíneo al cerebro, accidente cerebrovascular, hinchazón de las extremidades

Respiratorio: falta de aliento o dificultad para respirar, síntomas de resfriado, congestión en el pecho, infección de los senos nasales (sinusitis), estornudos, nariz taponada, sequedad nasal, sangrados nasales, asma

Sistema nervioso y trastornos generales: depresión, problemas de memoria, dolor de cabeza, nerviosismo, irritabilidad, cansancio, temblor, sensación anormal, síncope, mareo, somnolencia, debilidad generalizada o grave

Gástrico: náuseas, vómitos, diarrea, gas intestinal o dolor abdominal, inflamación de la garganta, sensación de boca seca o anormal, disminución de la sensación de gusto, indigestión, dolor de estómago

Sangre: valores anormales de las pruebas de la función del hígado, incremento de los niveles sanguíneos de cloruro, o disminución del recuento celular de los glóbulos rojos en los análisis de sangre

Alergia: incremento de los síntomas de alergia

Oído: pitidos en los oídos, sensación de mareo o vértigo

Piel: picor, erupción, sensación anormal o disminuida en la piel, pérdida de cabello

Muscular: dolor muscular, en articulaciones, espalda o generalizado, espasmos musculares, dolor en las extremidades, debilidad muscular

Riñón: dolor de riñones que se presenta como dolor en la parte baja de la espalda, orinar con frecuencia

Reproducción: disminución de la conducta sexual, problemas sexuales masculinos

Metabolismo: nivel bajo de azúcar en sangre

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE AZARGA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice AZARGA después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad corresponde al último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para evitar infecciones debe desechar el frasco 4 semanas después de la primera apertura. Escriba la fecha de apertura en el espacio provisto en la etiqueta del frasco y en la caja.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medioambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de AZARGA

Los principios activos son brinzolamida y timolol. Un ml de suspensión contiene 10 mg de brinzolamida y 5 mg de timolol.

Los demás componentes son cloruro de benzalconio, carbómero 974P, edetato de disodio, manitol (E421), agua purificada, cloruro de sodio, tiloxapol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio. Se añaden cantidades muy pequeñas de ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para mantener los niveles de acidez (niveles de pH) normales.

Aspecto del producto y contenido del envase

AZARGA es un líquido (una suspensión uniforme de blanco a blanquecino) que se presenta en una caja que contiene un frasco de plástico de 5 ml con un tapón de rosca, o en una caja que contiene tres frascos de plástico de 5 ml con tapón de rosca. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Pentagon Park
Boundary Way
Hemel Hempstead
Herts HP2 7UD
Reino Unido

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

SA Alcon-Couvreur NV

☎ + 32 (0)3 890 27 11 (België/Belgique/Belgien)

България

Алкон България ЕООД

☎ + 359 2 950 15 65

Česká republika

Alcon Pharmaceuticals (Czech Republic) s.r.o.

☎ + 420 225 377 300

Danmark

Alcon Danmark A/S

☎ + 45 3636 3434

Deutschland

Alcon Pharma GmbH

☎ + 49 (0)761 1304-0

Ελλάδα

Κύπρος

Αλκον Λαμποράτορις Ελλάς ΑΕΒΕ

☎ + 30 210 68 78 300 (Ελλάδα)

Eesti

Alcon Eesti

☎ + 372 6 313 214

España

Alcon Cusí, S.A.

☎ + 34 93 497 7000

France

Laboratoires Alcon

☎ + 33 (0)1 47 10 47 10

Ireland

Malta

United Kingdom

Alcon Laboratories (UK) Ltd.

☎ + 44 (0) 1442 34 1234 (United Kingdom)

Ísland

K. Pétursson ehf.

☎ + 354 – 567 3730

Lietuva

Alcon Pharmaceuticals Ltd. atstovybė

☎ + 370 5 2 314 756

Magyarország

Alcon Hungária Gyógyszerkereskedelmi Kft.

☎ + 36-1-463-9080

Nederland

Alcon Nederland BV

☎ + 31 (0) 183 654321

Norge

Alcon Norge AS

☎ + 47 23 25 25 50

Österreich

Alcon Ophthalmika GmbH

☎ + 43 (0)1 596 69 70

Polska

Alcon Polska Sp. z o.o.

☎ + 48 22 820 3450

Portugal

Alcon Portugal – Produtos e Equipamentos

Oftalmológicos, Lda.

☎ + 351 214 400 300

România

S.C. Alcon Romania S.R.L.

☎: + 40 21 203 93 24

Slovenija

Alcon d.o.o.

☎ + 386 1 422 5280

Slovenská Republika

Alcon Pharmaceuticals Ltd – oz

☎ + 421 2 5441 0378

Suomi/Finland

Alcon Finland Oy

☎ + 358 (0)9 8520 2260

Italia

Alcon Italia S.p.A.
☎ + 39 02 81803.1

Sverige

Alcon Sverige AB
☎ + 46 (0)8 634 40 00
E-post: receptionen@alconlabs.com

Latvija

Alcon Pharmaceuticals Ltd
☎ + 371 7 321 121

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu>