

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

AZOPT 10 mg/ml colírio, suspensão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 10 mg de brinzolamida

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml de suspensão contém 0,15 mg de cloreto de benzalcónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, suspensão.

Suspensão branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AZOPT é indicado para diminuir a pressão intraocular elevada em:

- hipertensão ocular
- glaucoma de ângulo aberto

em monoterapia, em doentes adultos que não respondam a bloqueadores beta ou em doentes adultos a quem estejam contraindicados bloqueadores beta, ou como terapêutica adjuvante de bloqueadores beta ou análogos das prostaglandinas (ver também secção 5.1.).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tanto em monoterapia como numa terapêutica adjuvante, a dose utilizada é de uma gota de AZOPT no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s), duas vezes por dia. Alguns doentes podem responder melhor ao tratamento com uma gota três vezes por dia.

Populações especiais

População idosa

Não é necessário ajuste de dose para doentes idosos.

Insuficiência hepática ou renal

A utilização de AZOPT não foi estudada em doentes com insuficiência hepática, pelo que não se recomenda a utilização deste produto nestes doentes.

A utilização de AZOPT não foi estudada em doentes com insuficiência renal severa (depuração da creatinina <30 ml/min) ou em doentes com acidose hiperclorémica. Uma vez que a brinzolamida e o seu principal metabolito são predominantemente excretados pelo rim, o uso de AZOPT está contraindicado nestes doentes (ver também 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de AZOPT em crianças e adolescentes dos 0 aos 17 anos de idade não foram ainda estabelecida(s). Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1. O AZOPT não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Para uso oftálmico.

Recomenda-se a oclusão naso-lacrimonas ou fechar suavemente as pálpebras após a instilação. Isto pode reduzir a absorção sistémica do medicamento administrado por via ocular e resultar numa diminuição dos efeitos secundários sistémicos.

O doente deve ser instruído para agitar bem o frasco antes de usar. Se após retirar a tampa, o invólucro de proteção estiver solto, este deve ser retirado antes de utilizar o produto.

A fim de evitar a contaminação da extremidade do aplicador e da suspensão, deverão tomar-se precauções para não tocar com a extremidade do aplicador do frasco nas pálpebras, áreas circundantes ou noutras superfícies. O doente deve ser instruído para manter o frasco bem fechado quando não está a ser utilizado.

Em caso de substituição de outro fármaco antiglaucomatoso oftalmológico pelo AZOPT, deve suspender-se o tratamento com o outro agente e iniciar a aplicação do AZOPT no dia seguinte.

No caso de estar a ser utilizado mais de um medicamento tópico oftalmológico, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos. As pomadas oftalmológicas devem ser administradas em último lugar.

Se for omitida uma dose, o tratamento deve continuar com a dose seguinte como planeado. A dose não deverá exceder uma gota no(s) olho(s) afetado(s) três vezes ao dia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas (ver também secção 4.4).
- Insuficiência renal grave.
- Acidose hiperclorémica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos sistémicos

AZOPT é uma sulfonamida inibidora da anidrase carbónica que, embora topicamente administrada, apresenta absorção sistémica. Com a administração tópica poderá observar-se o mesmo tipo de efeitos indesejáveis atribuíveis às sulfonamidas. Caso se verifiquem sinais de reações graves ou de hipersensibilidade, deve interromper-se a utilização deste medicamento.

Foram notificados distúrbios ácido-base após administração oral de inibidores da anidrase carbónica. Deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal devido ao risco de acidose metabólica (ver secção 4.2).

A brinzolamida não foi estudada em crianças pré-termo (menos de 36 semanas de idade gestacional) ou com menos de 1 semana de idade. Doentes com anormalidades ou imaturidade renal tubular significativas devem apenas utilizar brinzolamida após cuidadosa ponderação do balanço risco benefício devido ao possível risco de acidose metabólica.

Os inibidores da anidrase carbónica podem comprometer a capacidade de realizar tarefas que requeiram alerta mental e/ou coordenação motora. AZOPT é absorvido por via sistémica, pelo que isto pode acontecer com a administração tópica.

Terapêutica concomitante

Em doentes medicados com inibidores da anidrase carbónica administrados por via oral e com o AZOPT, existe a possibilidade de ocorrência de um efeito aditivo nos efeitos sistémicos da inibição da anidrase carbónica. A administração concomitante de AZOPT e inibidores da anidrase carbónica não foi estudada e não é recomendada (ver também secção 4.5).

AZOPT foi inicialmente avaliado na administração concomitante com timolol durante a terapêutica adjuvante do glaucoma. Adicionalmente, foi estudado o efeito da redução da pressão intraocular do AZOPT como tratamento adjuvante do análogo da prostaglandina travaprost. Não existem dados a longo prazo da utilização de AZOPT como terapia adjuvante do travoprost (ver também secção 5.1).

A experiência no tratamento de doentes com glaucoma pseudo-esfoliativo ou glaucoma pigmentar com AZOPT é limitada. Estes doentes devem ser tratados com precaução, recomendando-se uma monitorização apertada da pressão intraocular (PIO). AZOPT não foi estudado em doentes com glaucoma de ângulo estreito e o seu uso não é recomendado nestes doentes.

O possível papel da brinzolamida na função endotelial da córnea não foi investigado em doentes com córneas comprometidas (particularmente em doentes com um número de células endoteliais reduzido). Não foram estudados doentes, especificamente, utilizadores de lentes de contacto e recomenda-se uma monitorização cuidadosa destes doentes quando utilizada a brinzolamida, uma vez que os inibidores da anidrase carbónica podem afetar a hidratação da córnea e a utilização de lentes de contacto pode aumentar o risco para a córnea. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa. Em situações de córneas comprometidas, tais como doentes com diabetes mellitus ou com distrofias da córnea.

O cloreto de benzalcónio, utilizado frequentemente como conservante em produtos oftalmológicos, tem sido associado a casos de queratopatia punctata e/ou queratopatia ulcerativa tóxica. Uma vez que AZOPT contém cloreto de benzalcónio, recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos doentes quando a sua utilização é frequente ou prolongada, em casos de olho seco ou quando há comprometimento da córnea.

AZOPT não foi estudado em doentes utilizadores de lentes de contacto. AZOPT contém cloreto de benzalcónio que pode provocar irritação ocular e sabe-se que altera a coloração das lentes de contacto hidrófilas. O contacto com lentes de contacto hidrófilas deve ser evitado. Os doentes devem ser instruídos a retirar as lentes de contacto antes da utilização de AZOPT e a aguardar pelo menos 15 minutos após a instilação antes da sua reinserção.

Os efeitos *rebound* potenciais após a suspensão do tratamento com AZOPT não foram estudados; espera-se que o efeito de redução da PIO permaneça durante 5-7 dias.

População pediátrica

A segurança e eficácia de AZOPT em crianças e adolescentes dos 0 aos 17 anos de idade não foram ainda estabelecida(s) não é recomendado a utilização em crianças e adolescentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos específicos de interações de outros medicamentos com AZOPT.

Nos estudos clínicos, AZOPT foi utilizado concomitantemente com preparações oftalmológicas de análogos das prostaglandinas e de timolol sem evidência de interações adversas. A associação entre AZOPT e mióticos ou agonistas adrenérgicos não foi avaliada na sua utilização como terapêutica adjuvante do glaucoma.

AZOPT é um inibidor da anidrase carbónica que, embora topicamente administrado, apresenta absorção sistémica. Desequilíbrios ácido-base têm sido referidos com inibidores da anidrase carbónica orais. Deve considerar-se a possibilidade de interações em doentes medicados com AZOPT.

As isozimas do citocromo P-450 responsáveis pelo metabolismo da brinzolamida incluem o CYP3A4 (principal), o CYP2A6, o CYP2C8 e o CYP2C9. É de esperar que os inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazole, o itraconazole, o clotrimazole, o ritonavir e a troleandomicina, inibam o metabolismo da brinzolamida pelo CYP3A4. Aconselha-se precaução se forem administrados concomitantemente os inibidores do CYP3A4. No entanto, a acumulação da brinzolamida é improvável uma vez que a eliminação renal é a principal via de eliminação. A brinzolamida não é um inibidor das isozimas do citocromo P-450.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes ou existe informação limitada sobre a utilização da brinzolamida oftalmológica em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após administração sistémica (ver também secção 5.3).

AZOPT não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a brinzolamida ou os seus metabolitos são excretados no leite materno, após administração ocular tópica. Estudos em animais demonstraram a excreção de valores mínimos de brinzolamida no leite materno após administração oral.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com AZOPT tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Estudos em animais com brinzolamida não demonstraram não haver efeitos sobre a fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de AZOPT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Turvação transitória da visão ou outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver também secção 4.8). Se no momento da instilação se verificar uma turvação da visão, o doente deve esperar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Os inibidores da anidrase carbónica podem comprometer a capacidade de realizar tarefas que requeiram alerta mental e/ou coordenação motora (ver também secção 4.4 e secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos envolvendo mais de 2732 doentes tratados com AZOPT em monoterapia ou com maleato de timolol 5 mg/ml, como terapêutica adjuvante, as reações adversas relacionadas com o tratamento mais frequentes relatadas foram: disgeusia (sabor amargo ou não habitual, ver descrição abaixo) (6,0%) e turvação temporária da visão após a instilação com uma duração de alguns segundos a minutos (5,4%) (ver também secção 4.7).

Resumo em forma de tabela das reações adversas

As reações adversas que se seguem foram reportadas com brinzolamida 10 mg/ml colírio, suspensão e encontram-se classificados de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) ou não conhecidas (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram obtidas a partir dos ensaios clínicos e das notificações espontâneas pós-comercialização.

Classificação por Sistema de Órgãos	Termo Preferencial MedDRA (v.15.1)
Infeções e infestações	<u>Pouco frequentes</u> : nasofaringite, faringite, sinusite <u>Não conhecida</u> : rinite
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Pouco frequentes</u> : diminuição do número de hemácias, aumento dos níveis de cloro no sangue
Doenças do sistema imunitário	<u>Não conhecida</u> : hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Desconhecido</u> : diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Pouco frequentes</u> : apatia, depressão, humor depressivo, diminuição da libido, pesadelos, nervosismo <u>Raras</u> : insónia
Doenças do sistema nervoso	<u>Pouco frequentes</u> : disfunção motora, amnésia, tonturas, parestesia, cefaleia <u>Raras</u> : deterioração da memória, sonolência <u>Não conhecida</u> : tremor, hipostesia, ageusia
Afeções oculares	<u>Frequentes</u> : visão turva, irritação ocular, dor ocular, prurido ocular, sensação de corpo estranho no globo ocular, hiperémia ocular <u>Pouco frequentes</u> : erosão da córnea, queratite, queratite punctata, queratopatia, depósito ocular, mancha na córnea, defeito do epitélio da córnea, alteração do epitélio da córnea, blefarite, prurido ocular conjuntivite, edema ocular, meibomianite, encandeamento, fotofobia, olho seco, conjuntivite alérgica, pterígio, pigmentação escleral, astenopia, desconforto ocular, sensação anormal no globo ocular, queratoconjuntivite sicca, quistos subconjuntivais, hiperémia conjuntival, prurido nas pálpebras, exsudação ocular, encrostamento das margens das pálpebras, aumento do lacrimar <u>Raros</u> : edema da córnea, diplopia, redução da acuidade visual, fotopsia, hipostesia ocular, edema periorbital, aumento da pressão intraocular, aumento da relação escavação/disco no nervo ótico <u>Não conhecida</u> : alteração da córnea, distúrbios visuais, alergia ocular, madarose, alterações das pálpebras, eritema das pálpebras

Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Raras</u> : zumbidos <u>Não conhecida</u> : vertigens
Cardiopatias	<u>Pouco frequentes</u> : stress cardio-respiratório, bradicardia, palpitações, <u>Raras</u> : angina de peito, frequência cardíaca irregular <u>Não conhecida</u> : arritmia, taquicardia, hipertensão, pressão arterial aumentada, pressão arterial diminuída, frequência cardíaca aumentada
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Pouco frequentes</u> : dispneia, epistaxis, dor faringolaríngea, irritação na garganta, síndrome da tosse das vias aéreas superiores, rinorreia, espirros <u>Raras</u> : hiperactividade brônquica, congestão do trato respiratório superior, congestão sinusal, congestão nasal, tosse, secreção nasal <u>Não conhecida</u> : asma
Doenças gastrointestinais	<u>Frequentes</u> : disgeusia <u>Pouco frequentes</u> : esofagite, diarreia, náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal superior, desconforto abdominal, desconforto no estômago, flatulência, movimentos intestinais frequentes, desordem gastrointestinal, hipostesia oral, parestesia oral, boca seca
Afeções hepatobiliares	<u>Não conhecida</u> : parâmetros da função hepática alterados
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Pouco frequentes</u> : erupção, erupção maculo-papular, pele repuxada <u>Raras</u> : urticária, prurido generalizado, alopecia <u>Não conhecida</u> : dermatite, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Pouco frequentes</u> : dores nas costas, espasmos musculares, mialgia <u>Não conhecida</u> : artralgia, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	<u>Pouco frequentes</u> : dor nos rins <u>Não conhecida</u> : poliúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Pouco frequentes</u> : disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações do local de administração	<u>Pouco frequentes</u> : dor, desconforto no peito, fadiga, sensação anormal, <u>Raras</u> : dor no peito, sensação de nervosismo, irritabilidade <u>Não conhecida</u> : edema periférico, mal-estar
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<u>Pouco frequentes</u> : corpo estranho no olho

Descrição de reações adversas selecionadas

Disgeusia (sabor amargo ou não habitual, na boca, após a instilação) foi a reação adversa sistêmica associada à utilização de AZOPT mais frequentemente relatada durante os estudos clínicos. Esta reação é provavelmente causada pela passagem do colírio na nasofaringe, pelo canal naso-lacrimal. A oclusão naso-lacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a instilação pode ajudar a reduzir a incidência deste efeito (ver também secção 4.2).

AZOPT é uma sulfonamida inibidora da anidrase carbônica com absorção sistêmica. Os efeitos gastrointestinais, no sistema nervoso, hematológicos, renais e metabólicos são geralmente associados aos inibidores sistêmicos da anidrase carbônica. O mesmo tipo de reações adversas que são atribuídas aos inibidores da anidrase carbônica orais podem ocorrer com a administração tópica.

Não foram observadas reações adversas não esperadas com AZOPT quando utilizado como terapia adjuvante do travoprost. As reações adversas observadas com a terapia adjuvante foram observadas com cada substância ativa isolada.

População pediátrica

Em pequenos ensaios clínicos de curta duração, aproximadamente 12,5% dos doentes pediátricos manifestaram reações adversas relacionadas com o medicamento, a maioria dos quais reações oculares locais, não graves como hiperémia conjuntival, irritação ocular, exsudação ocular e aumento do lacrimejo (ver também secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte. Poderão ocorrer desequilíbrios electrolíticos, desenvolvimento de um estado de acidose e possíveis efeitos a nível do sistema nervoso. Devem monitorizar-se os valores séricos dos electrólitos (particularmente do potássio) e os valores do pH sanguíneo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.4.5 Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma. Outros, código ATC: S01EC04

Mecanismo de ação

A anidrase carbónica (AC) é uma enzima presente em muitos tecidos do organismo, incluindo o olho. A anidrase carbónica catalisa a reação reversível que envolve a hidratação do dióxido de carbono e a desidratação do ácido carbónico.

A inibição da anidrase carbónica nos processos ciliares do olho, diminui a secreção de humor aquoso, presumivelmente devido ao atraso na formação de iões bicarbonato com subsequente redução no transporte de sódio e líquidos. Como resultado, verifica-se uma redução da pressão intraocular (PIO) o que representa um dos principais fatores de risco na patogénese de lesões do nervo ótico e perda de campo visual no processo glaucomatoso. A brinzolamida, um inibidor da anidrase carbónica II (AC-II), é a predominante isoenzima no olho com uma CI_{50} *in vitro* de 3,2 nM e uma K_i de 0,13 nM para a AC-II.

Eficácia e segurança clínicas

Foi estudado o efeito do AZOPT como terapia adjuvante do análogo das prostaglandinas travaprost na redução da PIO. Após 4 semanas de tratamento com travoprost, foram aleatorizados doentes com uma $PIO \geq 19$ mmHg para receberem tratamento adicional com brinzolamida ou timolol. Foi observado uma redução adicional de 3,2 a 3,4 mmHg na média de PIO diurna para a brinzolamida e de 3,2 a 4,2 mmHg para o grupo do timolol. Houve um aumento global da incidência de reações adversas oculares não graves, relacionadas maioritariamente com sinais de irritação local nos grupos brinzolamida/travoprost. Os acontecimentos foram ligeiros e não afetaram as taxas de descontinuação globais dos estudos (ver também secção 4.8).

Foi realizado um ensaio clínico com AZOPT com 32 doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade, com diagnóstico de glaucoma ou hipertensão ocular. Alguns doentes estavam sem tratamento para a PIO enquanto outros estavam a utilizar outro(s) medicamento(s) para redução da PIO. Aqueles que estavam previamente em tratamento com medicamentos para a PIO não foi solicitada a descontinuação do(s) seu(s) medicamento(s) até iniciarem AZOPT em monoterapia.

Entre os doentes que não estavam a utilizar qualquer terapêutica para a PIO (10 doentes), a eficácia do AZOPT foi similar à observada previamente em adultos, com redução da PIO média a partir do valor basal até 5 mmHg. Entre os doentes que estavam a utilizar outro(s) medicamento(s) tópico(s) para redução da PIO (22 doentes), a PIO média aumentou ligeiramente do valor basal no grupo AZOPT.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração ocular tópica, a brinzolamida é absorvida para a circulação sistémica. Devido à sua elevada afinidade para a AC-II, a brinzolamida é extensamente distribuída a nível das hemácias e apresenta uma longa semivida no sangue total (média de cerca de 24 semanas). No Homem, forma-se o metabolito N-desetil-brinzolamida, que também se liga à AC e se acumula nas hemácias. Este metabolito liga-se sobretudo à AC-I na presença de brinzolamida. No plasma, tanto a concentração de brinzolamida como a da N-desetil-brinzolamida são baixas e geralmente abaixo dos limites de quantificação do doseamento (<7,5 ng/ml).

A ligação às proteínas plasmáticas não é extensa (cerca de 60%). A brinzolamida é fundamentalmente eliminada por excreção renal (aproximadamente 60%). Cerca de 20% da dose foi detetada na urina, sob a forma de metabolito. A brinzolamida e N-desetil-brinzolamida são os componentes predominantes na urina assim como baixas concentrações dos metabolitos N-desmetoxipropil e O-desmetil.

Num estudo de farmacocinética oral, voluntários saudáveis tomaram brinzolamida cápsulas a 1 mg, duas vezes por dia, durante 32 semanas e a atividade da AC nas hemácias foi quantificada para avaliação do grau de inibição sistémica da AC.

No espaço de 4 semanas verificou-se uma saturação da AC-II nas hemácias com a brinzolamida (concentrações nas hemácias de cerca de 20 μM). A N-desetil-brinzolamida acumulou-se nas hemácias e atingiu o estado de equilíbrio no espaço de 20-28 semanas, com concentrações que variaram entre 6-30 μM . A inibição da atividade total da AC nas hemácias no estado de equilíbrio, foi de cerca de 70-75%.

Foi administrado oralmente 1 mg de brinzolamida a indivíduos com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina de 30-60 ml/minuto), duas vezes por dia, durante 54 semanas. As concentrações de brinzolamida nas hemácias variaram entre cerca de 20 e 40 μM , na 4ª semana de tratamento. No estado de equilíbrio, as concentrações de brinzolamida e do seu metabolito nas hemácias variaram, respetivamente, entre 22,0 e 46,1 e entre 17,1 e 88,6 μM .

As concentrações de N-desetil-brinzolamida nas hemácias aumentaram e a atividade total da AC nas hemácias diminuiu em função da diminuição da depuração da creatinina, mas as concentrações de brinzolamida nas hemácias e atividade AC-II permaneceram inalteráveis. Em indivíduos com um maior grau de insuficiência renal a inibição da atividade total da AC foi mais elevada, embora, no estado de equilíbrio, tenha sido inferior a 90%.

Num estudo ocular tópico, no estado de equilíbrio, as concentrações de brinzolamida nas hemácias foram semelhantes às observadas no estudo realizado com administração por via oral, mas os níveis de N-desetil-brinzolamida foram inferiores. A atividade da anidrase carbónica foi cerca de 40-70% em relação aos valores antes da administração.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Nos estudos de toxicidade no desenvolvimento, realizados em coelhos, que receberam doses orais de brinzolamida até 6 mg/kg/dia (125 vezes a dose oftalmológica recomendada no Homem), não foi revelado qualquer efeito no desenvolvimento fetal, embora se tenha observado uma toxicidade materna significativa. Estudos semelhantes realizados em ratos resultaram numa redução ligeira da ossificação do crânio e do esterno dos fetos das fêmeas que receberam doses de brinzolamida de 18 mg/kg/dia (375 vezes a dose oftalmológica recomendada no Homem), mas não se verificaram alterações com doses de 6 mg/kg/dia. Estes resultados ocorreram com doses que provocaram acidose metabólica com diminuição do aumento de peso corporal nas fêmeas e diminuição do peso dos fetos. Foi observada diminuição no peso dos fetos relacionada com as doses administradas, nos filhos das fêmeas que receberam doses orais de brinzolamida, variando entre diminuição ligeira (cerca de 5-6%) com doses de 2 mg/kg/dia e perto de 14%, com doses de 18 mg/kg/dia. Durante o aleitamento, o NOAEL (*no adverse effect level*) nas crias foi de 5 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de benzalcónio
Manitol (E421)
Carbómero 974P
Tiloxapol
Edetato dissódico
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

4 semanas após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de polietileno de baixa densidade, opacos, de 5 e 10 ml com tampas de rosca de polipropileno (conta-gotas).

Estão disponíveis as seguintes apresentações: caixas contendo 1 x 5 ml, 3 x 5 ml e 1 x 10 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/129/001-3

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de março de 2000
Data da última renovação: 29 de janeiro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA UM FRASCO 5 ml, 10 ml + CARTONAGEM PARA 3 FRASCOS x 5 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AZOPT 10 mg/ml colírio, suspensão
brinzolamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVAS(S)

Cada ml de suspensão contém 10 mg brinzolamida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: cloreto de benzalcônio, manitol (E421), carbômero 974P, tiloxapol, edetato dissódico, cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água purificada. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Colírio, suspensão

5 ml

10 ml

3 x 5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agite antes de usar.
Uso oftálmico

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Rejeite quatro semanas após a primeira abertura.

Aberto:

Aberto (1):

Aberto (2):

Aberto (3):

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/129/001	1 x 5 ml
EU/1/00/129/002	1 x 10 ml
EU/1/00/129/003	3 x 5 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Azopt

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO, 5 ml & 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

AZOPT 10 mg/ml colírio, suspensão
brinzolamida 10 mg/ml.
Uso oftálmico

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Rejeite 4 semanas após a primeira abertura.
Aberto:

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml
10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

AZOPT 10 mg/ml colírio, suspensão brinzolamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é AZOPT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar AZOPT
3. Como utilizar AZOPT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AZOPT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é AZOPT e para que é utilizado

AZOPT contém brinzolamida que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da anidrase carbónica. Reduz a pressão dentro do olho.

AZOPT colírio é utilizado para tratar a pressão ocular elevada. Esta pressão pode provocar uma doença chamada glaucoma.

Se a pressão no olho for muito elevada pode lesar a sua visão.

2. O que precisa de saber antes de utilizar AZOPT

Não utilize o AZOPT

- se tem problemas graves de rins.
- se tem alergia à brinzolamida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia aos medicamentos chamados sulfonamidas. Exemplos destas incluem medicamentos utilizados no tratamento da diabetes, infeções e também diuréticos. AZOPT pode causar a mesma alergia.
- Se tem demasiada acidez no sangue (uma doença chamada acidose hiperclorémica)

Se tiver dúvidas, consulte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar AZOPT:

- se tem problemas de rim ou fígado.
- se tem olhos secos ou problemas da córnea.
- se utiliza lentes de contacto hidrófilas.
- se está a tomar outros medicamentos sulfonamídicos.
- Se tem uma forma específica de glaucoma em que a pressão dentro do olho aumenta devido a depósitos que bloqueiam a drenagem de fluidos (glaucoma pseudoexfoliativo ou glaucoma pigmentar) ou uma forma específica de glaucoma em que a pressão no interior do olho aumenta (às vezes rapidamente) porque a protuberância (volume) do olho aumenta e bloqueia a drenagem do fluido (glaucoma de ângulo fechado).

Crianças e adolescentes

AZOPT não deve ser usado por crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos a não ser por indicação do seu médico.

Outros medicamentos e AZOPT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Se tiver a utilizar outro medicamento que contenha um inibidor da anidrase carbónica (acetazolamida ou dorzolamida, ver a secção 1. O que é AZOPT e para que é utilizado), informe o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar devem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com AZOPT. A utilização de AZOPT não é recomendada durante a gravidez ou amamentação. Não utilize AZOPT exceto se claramente indicado pelo seu médico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza ou utilize máquinas até a sua visão ficar nítida. Pode sentir a sua visão turva durante algum tempo após a utilização do AZOPT.

O AZOPT pode comprometer a capacidade de realizar tarefas que requeiram alerta mental e/ou coordenação motora. Se isso acontecer, tome cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

AZOPT contém cloreto de benzalcónio

Este medicamento contém 3,35 µg de cloreto de benzalcónio por gota (=1 dose) o que equivale a 0,01% ou 0,1 mg/ml.

AZOPT contém um conservante (cloreto de benzalcónio) pode ser absorvido pelas lentes de contacto moles e pode alterar a cor das lentes de contacto. Deve remover as lentes de contacto antes da utilização deste medicamento e voltar a colocá-las 15 minutos depois. Cloreto de benzalcónio também pode causar irritação nos olhos, especialmente se tem os olhos secos ou alterações da córnea (a camada transparente na frente do olho). Se sentir uma sensação estranha no olho, picadas ou dor no olho após utilizar este medicamento, fale com o seu médico.

3. Como utilizar AZOPT

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Apenas utilize AZOPT nos olhos. Não engula ou injete.

A dose recomendada é

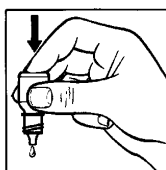
1 gota no olho ou olhos afetados, duas vezes por dia -de manhã e à noite.

Utilize esta quantidade, exceto se o seu médico lhe indicar algo diferente. Só utilize AZOPT em ambos os olhos se o seu médico o indicar. Utilize-o durante o tempo indicado pelo seu médico.

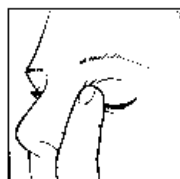
Como utilizar



1



2



3

- Pegue no frasco de AZOPT e num espelho.
- Lave as suas mãos.
- Agite o frasco e retire a tampa. Se após retirar a tampa, o selo de proteção estiver solto, retire-o antes de utilizar o produto.
- Segure o frasco, virado para baixo, entre o polegar e o dedo médio.
- Incline a cabeça para trás. Puxe a pálpebra inferior do olho para baixo com um dos dedos até se formar uma bolsa entre a pálpebra e o olho. A gota cairá nesta bolsa (figura 1).
- Coloque a extremidade do frasco perto do olho. Utilize o espelho se considerar necessário.
- Não toque com a extremidade do frasco no seu olho, pálpebra, áreas circundantes ou outras superfícies, pois pode infectar o colírio.
- Exerça uma pressão suave com o indicador no fundo do frasco e faça cair uma gota de AZOPT de cada vez.
- Não aperte o frasco. O frasco está desenhado para que seja apenas necessária uma suave pressão no fundo (figura 2).
- Após instilar AZOPT, pressione o canto do olho, junto ao nariz, com o dedo (figura 3) durante pelo menos 1 minuto. Isto ajuda o AZOPT a não se espalhar para o resto do corpo.
- Se está a aplicar as gotas em ambos os olhos, repita os passos já referidos para o outro olho.
- Coloque a tampa no frasco imediatamente após a sua utilização.
- Utilize cada frasco até à sua validade de abertura, antes de abrir o seguinte.

Se a gota não cair no olho, tente novamente.

Se estiver a usar outro colírio, aguarde pelo menos 5 minutos entre colocar as gotas de AZOPT e as outras gotas. As pomadas oftalmológicas devem ser administradas em último lugar.

Se utilizar mais AZOPT do que deveria

Se utilizar demasiado produto nos seus olhos, lave-os com água morna. Não coloque mais gotas até ser altura de aplicar a próxima dose.

Caso se tenha esquecido de utilizar o AZOPT

Coloque uma única gota assim que se lembrar, e siga depois o seu esquema de aplicação habitual. Não aplique uma dose dupla para compensar a dose esquecida.

Se parar de utilizar AZOPT

Se parar de usar o AZOPT sem falar com o seu médico, a pressão no seu olho não ficará controlada o que poderá levar à perda de visão.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados com AZOPT.

Frequentes *(podem afetar mais de 1 em 10 utilizadores)*

- **Efeitos oculares:** visão turva, irritação ocular, dor ocular, secreção ocular, comichão, olho seco, sensação estranha no olho, olho vermelho
- **Efeitos gerais:** mau gosto na boca

Pouco frequentes *(podem afetar até 1 em 100 utilizadores)*

- **Efeitos oculares:** sensibilidade à luz, inflamação ou infeção da conjuntiva, edema ocular, comichão, vermelhidão, ou inchaço na pálpebra, depósitos no olho, brilho, sensação de queimadura, diminuição da sensibilidade ocular, crescimento na superfície do olho, aumento da pigmentação do olho, olhos cansados, descamação das pálpebras, aumento da produção de lágrimas.
- **Efeitos indesejáveis gerais:** frequência cardíaca diminuída, redução da função cardíaca, batimento cardíaco intenso que pode ser rápido ou irregular, dificuldade respiratória, diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue, aumento do nível de cloro no sangue, vertigens, dificuldade com a memória, depressão, nervosismo, diminuição do interesse emocional, pesadelos, fraqueza generalizada, sensação estranha, dor, problemas motores, dificuldade sexual masculina, sintomas gripais, congestão respiratória, infeção dos seios nasais, irritação na garganta, dor de garganta, sensibilidade anormal ou diminuída na boca, inflamação das paredes do esófago, dor abdominal, náuseas, vômitos, perturbação do estômago, movimentos intestinais frequentes, diarreia, gases intestinais, distúrbios digestivos, dor renal, dor muscular, espasmos musculares, dor nas costas, hemorragias nasais, corrimento nasal, nariz entupido, espirros, eritema, sensação anormal na pele, comichão, erupção na pele ligeira ou vermelhidão com protuberâncias, espessamento da pele, dor de cabeça, boca seca, detritos no olho.

Raros *(podem afetar até 1 em 1000 utilizadores)*

- **Efeitos oculares:** inchaço da córnea, visão dupla ou reduzida, visão anormal, “*flashes*” de luz no campo de visão, sensibilidade ocular diminuída, inchaço à volta do olho, aumento da pressão no interior do olho, deterioração do nervo ótico.
- **Efeitos indesejáveis gerais:** deterioração da memória, sonolência, dor no peito, congestionamento das vias respiratórias superiores, congestão sinus, congestão nasal, nariz seco, zumbidos, perda de cabelos, comichão generalizada, nervosismo, irritabilidade, frequência cardíaca irregular, fraqueza, dificuldades em adormecer, pieira, erupção na pele com comichão.

Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- **Efeitos oculares:** perturbações na pálpebra, perturbações na visão, perturbações na córnea, alergia no olho, diminuição no crescimento e/ou número de pestanas, vermelhidão das pálpebras.
- **Efeitos indesejáveis gerais:** aumento dos sintomas alérgicos, sensibilidade diminuída, tremores, perda ou diminuição do paladar, diminuição da tensão arterial, aumento da tensão arterial, dor nas articulações, asma, dores nas extremidades, vermelhidão, inflamação ou comichão na pele, análises sanguíneas hepáticas anormais, inchaço das extremidades, aumento da frequência urinária, diminuição do apetite, sensação de mal-estar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar AZOPT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na caixa após a palavra “EXP.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Deverá rejeitar cada frasco quatro semanas após a sua primeira abertura, para prevenir infeções. Escreva a data de abertura de cada frasco no espaço disponível abaixo e no espaço disponível na rotulagem do frasco e na caixa. Na embalagem contendo um único frasco, só necessita de escrever uma data.

Aberto (1):

Aberto (2):

Aberto (3):

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de AZOPT

- A substância ativa é brinzolamida. Cada mililitro contém 10 mg de brinzolamida
- Os outros componentes são cloreto de benzalcónio, carbómero 974P, edetato dissódico, manitol (E421), água purificada, cloreto de sódio, tiloxapol. Foram adicionadas pequenas quantidades de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio para manter os níveis de acidez (nível de pH) normal.

Qual o aspeto de AZOPT e conteúdo da embalagem

AZOPT é um líquido leitoso (suspensão) fornecido numa embalagem contendo um frasco de plástico de 5 ml ou 10 ml, com tampa de rosca, ou numa embalagem contendo três frascos de 5 ml com tampa de rosca. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>