ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rhokiinsa 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 150 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung (Augentropfen).

Klare Lösung, pH 5 (ca.).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rhokiinsa wird bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension zur Reduzierung eines erhöhten Augeninnendrucks (*Intraocular Pressure*, IOP) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rhokiinsa sollte nur von einem Augenarzt oder von in der Augenheilkunde qualifiziertem medizinischem Fachpersonal eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist ein Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einmal täglich abends. Patienten sollten pro Tag nicht mehr als einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) eintropfen.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis am Abend fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rhokiinsa bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Derzeit liegen keine Daten zu möglichen für Netarsudil spezifischen Wechselwirkungen vor (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Netarsudil gleichzeitig mit anderen topischen Augenarzneimitteln angewendet werden soll, sind die jeweiligen Arzneimittel in einem Abstand von mindestens fünf (5) Minuten anzuwenden. Aufgrund der gefäßerweiternden Eigenschaften von Netarsudil sind andere Augentropfen vor der Anwendung von Netarsudil anzuwenden. Augensalben sind als Letztes anzuwenden.

Kontaktlinsen sind vor dem Eintropfen von Netarsudil zu entfernen und können 15 Minuten nach dessen Anwendung wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die Spitze des Dosierbehältnisses sollte das Auge, die das Auge umgebenden Strukturen, die Finger und andere Oberflächen nicht berühren, um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden. Die Anwendung kontaminierter Lösungen kann zu schwerwiegenden Augenschäden und darauf folgenden Verlust des Sehvermögens führen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf die Augen

Eine zweimal tägliche Anwendung wird nicht gut vertragen und wird nicht empfohlen. Zweimal täglich angewendetes Netarsudil führte zu geringfügig stärkeren Reduktionen des IOP, hatte aber ein weniger günstiges Sicherheitsprofil, wie anhand einer erhöhten Rate und Schwere der okulären Nebenwirkungen zu erkennen war. Eine zweimal tägliche Anwendung war außerdem in einer 12-monatigen Studie mit einer höheren Rate von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (53,8 %) verbunden. Daher wird empfohlen, Netarsudil einmal täglich anzuwenden.

Die Wirksamkeit von Netarsudil wurde nicht über einen längeren Zeitraum als 12 Monate hinweg untersucht.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzalkoniumchlorid
Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid.
Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen.Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Netarsudil bei Schwangeren vor. Da die systemische Exposition gegenüber Netarsudil zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Anwendung lassen bei klinisch relevanten Expositionen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3). Rhokiinsa darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, aufgrund des klinischen Zustands der Frau ist eine Behandlung mit Netarsudil erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Netarsudil bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es wurden zwar keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling beobachtet, da die systemische Exposition stillender Frauen gegenüber Netarsudil voraussichtlich vernachlässigbar ist, jedoch liegen keine relevanten klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Es muss entschieden werden, ob das Stillen eingestellt oder die Therapie mit Rhokiinsa abgesetzt/nicht angewendet werden soll; dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Netarsudil auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. Da die systemische Exposition gegenüber Netarsudil zu vernachlässigen ist, wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 5.2).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rhokiinsa hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Wenn beim Eintropfen vorübergehend verschwommenes Sehen auftritt, sollte der Patient warten, bis er wieder klar sieht, bevor er ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten in den klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen waren Bindehauthyperämie (51 % der Patienten), Vortexkeratopathie (17 %), Schmerzen an der Stelle des Eintropfens (17 %), Bindehautblutung (8 %), Erythem an der Stelle des Eintropfens (8 %), Hornhautfärbung (7 %), verschwommenes Sehen (6 %), erhöhte Tränensekretion (6 %) und Erythem des Augenlids (5 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studien nicht berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einmal täglich gegebenem Netarsudil berichtet. Die Reaktionen werden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Bindehauthyperämie[1], Vortexkeratopathie[1], Schmerzen an der Stelle des Eintropfens
	Häufig	Bindehautblutung, Verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Erythem des Augenlids, Augenjucken, Augenreizung, verminderte Sehschärfe, Augenlidödem, Keratitis punctata, Bindehautödem, Fremdkörpergefühl im Auge, Konjunktivitis, Konjunktivitis allergisch, Photophobie, Augenlidpruritus, Augenschmerz, Hornhauttrübung, Augentrockenheit, Augenfluss, Erythem an der Stelle des Eintropfens, Beschwerden an der Stelle des Eintropfens, Pruritus an der Stelle des Eintropfens, Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar, intraokulärer Druck erhöht
	Gelegentlich	Okuläre Hyperämie, Blepharitis, Hornhauterkrankung, Augenlidrandverkrustung, Augenallergie, Bindehautfollikel, Augenbeschwerden, Schwellung des Auges, Hornhautablagerungen, Erkrankung der Augenlider, Meibom-Drüsen-Dysfunktion, Hornhautpigmentierung, Diplopie, Ektropium, Linsentrübungen, Nicht-infektiöse Konjunktivitis, Abnormales Gefühl im Auge, Asthenopie, Episklerahyperämie, Licht- oder Farbsäume beim Sehen, Keratitis, Refraktionsstörung, Vorderkammerflackern, Entzündung der vorderen Augenkammer, Erblindung, Bindehautreizung, Bindehautchalasis, Diabetische Retinopathie, Ekzem Augenlider,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Trockene Augenlidhaut, Glaukom, Wimpernwachstum, Adhäsionen der Iris, Iris bombata, Iritis, Erhöhter Augeninnendruck, Sehbehinderung, Hornhautdystrophie, Fremdkörpergefühl an der Stelle des Eintropfens, Reizung an der Stelle des Eintropfens, Glasige Augen, Ermüdung, Trockenheit an der Stelle des Eintropfens, Ödem an der Stelle des Eintropfens, Parästhesie an der Stelle des Eintropfens, Bindehautfärbung, Exkavation der Sehnervenpapille erhöht, Madarosis Gesichtsfelddefekt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Beschwerden an der Nase, Rhinalgie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis allergisch, Kontaktdermatitis, Lichenifikation, Petechien
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Polychondritis
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Exkoriation

[1] Weitere Informationen siehe *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bindehauthyperämie
Bindehauthyperämie war die im Zusammenhang mit der Netarsudil-Behandlung in klinischen Prüfungen am häufigsten gemeldete Nebenwirkung und ist auf die gefäßerweiternde Wirkung der Arzneimittelklasse der Rho-Kinase-Hemmer zurückzuführen. Bindehauthyperämie war in der Regel leicht und trat sporadisch auf. Es gab jedoch einen relativ geringen Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hyperämie, welche die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkung abbrachen (6,0 % in klinischen Studien der Phase 3).

Vortexkeratopathie
Vortexkeratopathie trat bei ca. 20 % der Patienten in kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 auf. Die bei mit Netarsudil behandelten Patienten beobachteten Vortexkeratopathien wurden erstmals 4 Wochen nach täglicher Dosisgabe festgestellt. Diese Reaktion führte bei den Patienten zu keinen augenscheinlichen Veränderungen der Sehfunktion. Die Mehrheit der Vortexkeratopathien klang nach Absetzen der Behandlung ab. Die Inzidenz von Vortexkeratopathie war bei bestimmten Teilpopulationen höher: ältere Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu nicht älteren Patienten (24,8 % vs. 15,9 %); Männer im Vergleich zu Frauen (24,4 % vs. 18,4 %) und Weiße im Vergleich zu anderen ethnischen Hintergründen (25,6 % vs. 7,0 %)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Mit Ausnahme der Vortexkeratopathie (siehe oben) wurde zwischen Patienten im Alter von < 65 bzw. ≥ 65 Jahren kein Unterschied bezüglich der Sicherheitsprofils beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde gezeigt, dass eine systemische Exposition gegenüber Netarsudil nach einer topischen Anwendung am Auge vernachlässigbar ist. Wenn eine topische Überdosierung mit Netarsudil auftritt, kann/können das Auge/die Augen mit Leitungswasser ausgespült werden. Die Behandlung einer Überdosierung würde eine unterstützende und symptomatische Therapie beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Glaukommittel und Miotika, ATC-Code: S01EX05

Wirkmechanismus

Es wird davon ausgegangen, dass Netarsudil, ein Rho-Kinase-Hemmer, den IOP reduziert, indem der Abfluss von Kammerwasser erhöht wird. Studien an Tieren und Menschen lassen vermuten, dass der Hauptwirkmechanismus erhöhter trabekulärer Abfluss ist. Diese Studien legen außerdem nahe, dass Netarsudil den IOP senkt, indem der episklerale Venendruck reduziert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Prüfung der Phase 3 mit insgesamt 708 Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Netarsudil einmal täglich mit denen von Timololmaleat 0,5 % zweimal täglich bei der Reduzierung des IOP verglichen. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 65,5 Jahre (Spanne: 18 bis 91 Jahre).

Die Studie war so aufgebaut, dass eine Nichtunterlegenheit von Netarsudil bei einmal täglicher Gabe jeweils abends gegenüber Timololmaleat 0,5 % bei zweimal täglicher Gabe bei Patienten mit einem Baseline-IOP von > 20 mmHg und < 25 mmHg gezeigt werden konnte. Der Hauptindikator für das Wirksamkeitsergebnis war der mittlere IOP zu jedem von 9 Zeitpunkten, gemessen jeweils um 08:00 Uhr, 10:00 Uhr und 16:00 Uhr an Tag 15, Tag 43 und Tag 90. Die angewendete Nichtunterlegenheitsgrenze war ein Unterschied beim mittleren IOP von ≤ 1,5 mmHg für alle Zeitpunkte bei allen Terminen über einen Zeitraum von 3 Monaten hinweg sowie ≤ 1,0 mmHg beim Großteil dieser Zeitpunkte. Die Reduzierung des IOP mit einmal täglich gegebenem Netarsudil war gegenüber der Wirkung von zweimal täglich gegebenem Timolol 0,5 % bei Patienten mit einem Baseline-IOP von < 25 mmHg nicht unterlegen (Tabelle 1). Außerdem wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit einem Baseline-IOP von ≥ 25 mmHg und < 30 mmHg untersucht. Netarsudil zeigte klinisch relevante Reduzierungen des IOP zu allen Zeitpunkten; allerdings wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber Timolol bei dieser Population mit einem Baseline-IOP von ≥ 25 mmHg und < 30 mmHg nicht nachgewiesen (Tabelle 2).

Tabelle 1: Mittlerer IOP nach Termin: PP-Population mit Baseline-IOP < 25 mmHg

Studientermin und Zeitpunkt		Netarsudil 0,02 % einmal täglich		Timolol 0,5 % zweimal täglich		Unterschied (95-%-KI) Netarsudil – Timolol
		N	IOP	N	IOP	
Baseline	08:00	186	22,40	186	22,44	
	10:00	186	21,06	186	21,27	
	16:00	186	20,69	186	20,69	
Tag 15	08:00	184	17,68	183	17,51	0,17 (-0,43, 0,77)
	10:00	181	16,55	183	16,71	-0,16 (-0,73, 0,41)
	16:00	181	16,32	183	16,92	-0,60 (-1,16, -0,04)
Tag 43	08:00	177	17,84	183	17,60	0,25 (-0,34, 0,83)
	10:00	177	16,75	182	16,98	-0,22 (-0,82, 0,37)
	16:00	176	16,57	182	16,67	-0,10 (-0,66, 0,46)
Tag 90	08:00	167	17,86	179	17,29	0,56 (-0,02, 1,15)
	10:00	166	16,90	179	16,69	0,21 (-0,37, 0,79)
	16:00	165	16,73	179	16,80	-0,07 (-0,68, 0,55)

Tabelle 2: Mittlerer IOP nach Termin: PP-Population mit Baseline-IOP ≥ 25 mmHg und < 30 mmHg

Studientermin und Zeitpunkt		Netarsudil 0,02 % einmal täglich		Timolol 0,5 % zweimal täglich		Unterschied (95-%-KI) Netarsudil – Timolol
		N	IOP	N	IOP	
Baseline	08:00	120	26,30	130	25,96	
	10:00	120	25,18	130	24,91	
	16:00	120	24,48	130	23,99	
Tag 15	08:00	118	21,57	129	20,15	1,42 (0,51, 2,34)
	10:00	116	20,09	129	19,34	0,75 (-0,15, 1,64)
	16:00	116	20,01	129	19,17	0,83 (0,00, 1,67)
Tag 43	08:00	112	21,99	127	19,84	2,14 (1,16, 3,13)
	10:00	109	20,33	127	19,19	1,15 (0,30, 1,99)
	16:00	109	20,03	127	19,63	0,41 (-0,47, 1,29)
Tag 90	08:00	94	21,71	121	19,91	1,79 (0,74, 2,85)
	10:00	93	20,80	120	18,95	1,85 (0,89, 2,81)
	16:00	93	20,31	120	18,94	1,37 (0,46, 2,28)

Die Sicherheit von Netarsudil wurde in klinischen Studien untersucht, einschließlich vier gut kontrollierter Studien der Phase 3.

Ca. 75 % der in die Gruppen mit Netarsudil-Behandlung aufgenommenen Patienten der Studien der Phase 3 waren Kaukasier und 24 % Schwarze oder Afroamerikaner. Über die Hälfte war im Alter von ≥ 65 Jahren. Mit Ausnahme der Inzidenz von Vortexkeratopathie wurde zwischen ethnischen Herkünften oder Altersgruppen kein Unterschied bezüglich des Sicherheitsprofils beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Abschlussraten in Studien der Phase 3 waren in der Gruppe mit Netarsudil-Behandlung geringer als in der Gruppe mit Timololmaleat-Behandlung. Patienten mit bekannten Gegenanzeigen oder einer Überempfindlichkeit gegenüber Timolol waren aus den Studien ausgeschlossen. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen bei 19,3 % in der Gruppe mit Netarsudil-Behandlung im Vergleich zu 1,7 % in der Gruppe mit Timololmaleat-Behandlung. Die Mehrheit der Abbrüche in der Netarsudil-Gruppe war auf okuläre Nebenwirkungen zurückzuführen, während die Mehrheit der Abbrüche in der Timolol-Gruppe auf nicht-okuläre Nebenwirkungen zurückzuführen war. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Studienabbrüchen in den Rhokiinsa-Gruppen waren Bindehauthyperämie (5,8 %), Vortexkeratopathie (3,7 %) und verschwommenes Sehen (1,4 %). Hyperämie und verschwommenes Sehen traten sporadisch auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Netarsudil bei Patienten mit beeinträchtigtem Hornhautepithel oder gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie z. B. Pseudoexfoliation oder Pigmentdispersionssyndrom, sind nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rhokiinsa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Reduzierung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemischen Expositionen gegenüber Netarsudil und seinem aktiven Metaboliten AR-13503 wurden bei 18 gesunden Probanden nach einmal täglicher topischer Anwendung von Netarsudil am Auge (ein Tropfen auf beiden Seiten jeweils morgens) über einen Zeitraum von 8 Tagen untersucht. Nach der Dosisgabe an Tag 1 und Tag 8 gab es keine quantifizierbaren Plasmakonzentrationen von Netarsudil (untere Quantifizierungsgrenze [LLOQ] 0,100 ng/ml). Es wurde nur bei einem Probanden eine Plasmakonzentration von 0,11 ng/ml für den aktiven Metaboliten beobachtet, und zwar an Tag 8, 8 Stunden nach der Dosisgabe.

Biotransformation

Nach topischer Gabe ins Auge wird Netarsudil durch Esterasen im Auge zu einem aktiven Metaboliten mit der Bezeichnung AR-13503 metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die intravenöse Anwendung von Netarsudilmesylat bei trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese führte bei relevanten systemischen Expositionen nicht zu negativen embryofetalen Auswirkungen. Bei trächtigen Ratten zeigte eine Dosis von 0,3 mg/kg/Tag (das 1 000-Fache der empfohlenen Dosis für die Augen) und höher eine erhöhte Inzidenz von Abgang nach der Implantation und eine reduzierte Überlebensfähigkeit der Föten. Bei trächtigen Kaninchen zeigte eine Dosis von 3 mg/kg/Tag (das 10 000-Fache der empfohlenen Dosis für die Augen) und höher eine erhöhte Inzidenz von Abgang nach der Implantation und ein vermindertes Gewicht der Föten.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Netarsudil durchgeführt.

Netarsudil war in einem bakteriellen Mutationstest, einem Maus-Lymphom-Test bzw. in einem Ratten-Mikronukleus-Test nicht mutagen.

In einem modifizierten In-vitro-3T3-NRU-PT-Test, in dem die Wellenlänge erweitert wurde, um UVB-Licht einzuschließen, wurde festgestellt, dass Netarsudil und sein aktiver Metabolit AR-13503 ein mögliches phototoxisches Potenzial aufweisen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Mannitol (Ph.Eur.)
Borsäure
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Geöffnete Flasche: 4 Wochen nach dem ersten Öffnen der Flasche. Nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bis zum Öffnen im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rhokiinsa wird steril in undurchsichtigen weißen Flaschen (2,5-ml-Füllung in einem 4-ml-Behältnis) aus Polyethylen niedriger Dichte und Spitzen mit weißen Deckeln aus Polyethylen und manipulationssicheren Versiegelungen geliefert.
Karton, der 1 Flasche enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1400/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19/11/2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finnland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rhokiinsa 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung
Netarsudil

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Benzalkoniumchlorid, Borsäure, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Augentropfen, Lösung
1 x 2,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Anwendung am Auge.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen entsorgen.
Öffnungsdatum: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bis zum Öffnen im Kühlschrank lagern.
Nach dem Öffnen nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1400/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rhokiinsa

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rhokiinsa 200 µg/ml Augentropfen
Netarsudil
Anwendung am Auge

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Rhokiinsa 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung
Netarsudil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rhokiinsa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rhokiinsa beachten?
3. Wie ist Rhokiinsa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rhokiinsa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rhokiinsa und wofür wird es angewendet?

Rhokiinsa enthält einen Wirkstoff namens Netarsudil. Netarsudil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Rho-Kinase-Hemmer“ genannt werden; diese reduzieren die Menge der Flüssigkeit im Auge und senken so den im Auge herrschenden Druck.

Rhokiinsa wird zur Senkung des Drucks in den Augen bei Erwachsenen angewendet, die eine Augenerkrankung namens Glaukom haben oder bei denen der Druck in den Augen erhöht ist. Wenn der Druck im Auge zu hoch ist, kann dies schädlich für das Sehvermögen sein.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rhokiinsa beachten?

Rhokiinsa darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Netarsudil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
- Wenden Sie Rhokiinsa nicht mehr als einmal täglich an, da sonst mehr Nebenwirkungen auftreten können.

Kinder und Jugendliche
Rhokiinsa sollte bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da es nur bei Erwachsenen untersucht wurde.

Anwendung von Rhokiinsa zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Rhokiinsa anzuwenden?“).

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenden Sie Rhokiinsa nicht an, wenn Sie schwanger sind oder stillen, es sei denn, dies wird von Ihrem Arzt weiterhin empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Rhokiinsa hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Möglicherweise können Sie direkt nach der Anwendung von Rhokiinsa nicht normal sehen oder Sie sehen verschwommen. Sie sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, bis diese Symptome abgeklungen sind.

Rhokiinsa enthält Benzalkoniumchlorid
Dieses Arzneimittel enthält pro ml Lösung ca. 150 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Rhokiinsa anzuwenden?“).

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere, wenn Sie trockene Augen oder Erkrankungen der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges) haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

3. Wie ist Rhokiinsa anzuwenden?

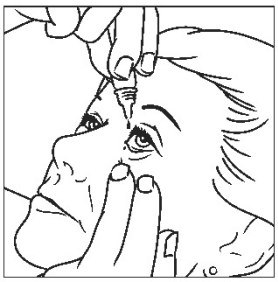
Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenden Sie Rhokiinsa nur für Ihre Augen an (Anwendung am Auge). Schlucken oder injizieren Sie es nicht.

Die empfohlene Dosis ist ein Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einmal täglich abends. Wenden Sie das Arzneimittel jeden Tag etwa zur selben Uhrzeit an.

Wenden Sie nicht mehr als einen Tropfen pro Tag in dem/den betroffenen Auge(n) an.

Wie ist Rhokiinsa anzuwenden?



- Waschen Sie Ihre Hände, bevor Sie beginnen. Kontaktlinsen sind vor dem Eintropfen von Rhokiinsa zu entfernen (siehe Abschnitt 2 „Rhokiinsa enthält Benzalkoniumchlorid“).
- Berühren Sie beim Öffnen oder Schließen der Flasche den Tropfer nicht mit Ihren Fingern. Dadurch könnten die Tropfen verunreinigt (kontaminiert) werden.
- Drehen Sie den Schraubdeckel ab und legen Sie ihn auf einer sauberen Oberfläche auf seine Seite. Halten Sie die Flasche weiter fest und achten Sie drauf, dass die Spitze nicht mit anderen Dingen in Berührung kommt.
- Halten Sie die Flasche nach unten zeigend zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern.
- Neigen Sie den Kopf nach hinten.
- Ziehen Sie Ihr unteres Augenlid mit einem sauberen Finger nach unten, sodass eine „Tasche“ zwischen Augenlid und Auge entsteht. Hier wird der Tropfen eingetropft (Abbildung 1).
- Führen Sie die Flaschenspitze nah an das Auge heran. Stellen Sie sich dazu bei Bedarf vor einen Spiegel.
- Berühren Sie Ihr Auge, Ihr Augenlid, die umgebenden Bereiche oder andere Oberflächen nicht mit dem Tropfer. Dadurch könnten die Tropfen kontaminiert werden.
- Drücken Sie die Flasche sanft zusammen, um einen Tropfen Rhokiinsa in Ihr Auge abzugeben.
- Tropfen Sie jedes Mal immer nur einen Tropfen ins Auge. Wenn ein Tropfen nicht ins Auge gelangt, versuchen Sie es erneut.
- **Wenn Sie die Tropfen in beiden Augen anwenden müssen**, wiederholen Sie die Schritte für Ihr anderes Auge, während die Flasche noch geöffnet ist.
- Setzen Sie den Flaschendeckel wieder auf, um die Flasche zu verschließen.

Wenn Sie andere Augentropfen anwenden, warten Sie nach deren Anwendung mindestens fünf Minuten, und wenden Sie anschließend Rhokiinsa wegen seiner gefäßerweiternden Eigenschaften als Letztes an. Wenn Sie Augensalben anwenden, sollte deren Anwendung als Letztes erfolgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Rhokiinsa angewendet haben, als Sie sollten
Spülen Sie Ihr Auge mit warmem Wasser aus. Tropfen Sie keine weiteren Tropfen ein, bis der Zeitpunkt für Ihre nächste reguläre Dosis gekommen ist.

Wenn Sie die Anwendung von Rhokiinsa vergessen haben
Fahren Sie mit der nächsten Dosis wie geplant fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rhokiinsa abbrechen
Brechen Sie die Anwendung von Rhokiinsa nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Wenn Sie die Anwendung von Rhokiinsa abbrechen, wird der Druck in Ihrem Auge nicht mehr kontrolliert; dies könnte zum Verlust des Sehvermögens führen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Rhokiinsa beobachtet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Wirkungen im Auge:
  Augenrötung; feine Ablagerungen vor dem Auge (Vortexkeratopathie)
  Schmerzen an der Stelle des Eintropfens

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Wirkungen im Auge:
  Infektion oder Entzündung des Auges; Augentrockenheit oder kleine Unterbrechungen im Flüssigkeitsfilm auf der Oberfläche des Auges (Konjunktivitis, Keratitis punctata);
  Augenentzündung, die durch eine allergische Reaktion oder hervortretende Blutgefäße verursacht wird;
  Augenausfluss; Augen können wässrig werden;
  Augenschmerz; sandiges Gefühl oder Gefühl, einen Fremdkörper im Auge zu haben; allgemeine Augenrötung kurz nach dem Eintropfen der Tropfen; Stellen oder Flecken mit Augenrötung;
  Juckende Augenlider; Schwellung um das Auge herum;
  Trübung des Auges und möglicherweise leichte Verringerung des Sehvermögens;
  Lichtempfindlichkeit; verschwommenes Sehen
- Allgemeine Nebenwirkungen: Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Wirkungen im Auge:
  Erhöhter Flüssigkeitsdruck im Augeninneren;
  Entzündung des farbigen Teils des Auges (der Iris); Vorwölbung der Iris; kleine farbige Stellen auf der Augenoberfläche;
  Wachstum der Wimpern; Ausfall von Wimpern (Madarosis);
  Augenlidtrockenheit; anormales Stülpen des unteren Augenlids nach außen; Augentrockenheit aufgrund einer Entzündung der Drüsen der Augenlider; Verkrusten des Augenlids;
  Diabetesbedingte Augenerkrankung (diabetische Retinopathie);
  Übermäßige Bindehautfalten (Konjunktivochalasis);
  Erblindung; verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Sehen von Licht- oder Farbsäumen;
  Katarakte;
  Augenallergie;
  Glasige Augen; Müdigkeit
- Allgemeine Nebenwirkungen:
  Erhöhte allergische Symptome;
  Schwindel;
  Beschwerden und Schmerzen an der Nase;
- Auswirkungen auf die Haut: Rötung oder Juckreiz der Haut; Ausschlag auf der Haut;
  Entzündung des Knorpels; Hautknibbeln

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rhokiinsa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Flasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Flaschen: Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
Nach dem Öffnen der Flasche: Nicht über 25 °C lagern.
Sie dürfen die Flasche 4 Wochen nach dem ersten Öffnen nicht mehr verwenden, um Infektionen zu vermeiden. Verwenden Sie eine neue Flasche.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rhokiinsa enthält

- Der Wirkstoff ist Netarsudil. Jeder ml Lösung enthält 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat).

Die sonstigen Bestandteile sind Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 2 unter „Rhokiinsa enthält Benzalkoniumchlorid“), Mannitol (Ph.Eur.), Borsäure, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rhokiinsa aussieht und Inhalt der Packung

Rhokiinsa 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung (Augentropfen) ist eine klare, flüssige Augentropfen-Lösung in einer Flasche aus Kunsstoff. Jede Flasche enthält 2,5 ml des Arzneimittels, und jede Packung enthält eine Flasche mit einem Schraubdeckel.

Pharmazeutischer Unternehmer

Santen Oy
Niittyhaankatu 20,
33720 Tampere,
Finnland

Hersteller

Santen Oy
Kelloportinkatu 1,
33100 Tampere,
Finnland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

България
Santen Oy
Тел.: +40 21 528 0290

Česká republika
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Danmark
Santen Oy
Tlf: +45 898 713 35

Deutschland
Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Eesti
Santen Oy
Tel: +372 5067559

Lietuva
Santen Oy
Tel: +370 37 366628

Luxembourg/Luxemburg
Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

Magyarország
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Malta
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Nederland
Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Norge
Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Ελλάδα
Santen Oy
Τηλ: + 358 (0) 3 284 8111

España
Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: +34 914 142 485

France
Santen S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

Hrvatska
Santen Oy
Tel: + 358 (0) 3 284 8111

Ireland
Santen Oy
Tel: + 353 (0) 16950008

Ísland
Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia
Santen Italy S.r.l.
Tel: +39 0236009983

Κύπρος
Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Latvija
Santen Oy
Tel: +371 677 917 80

Österreich
Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

Polska
Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

Portugal
Santen Oy
Tel: +351 308 805 912

România
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenija
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland
Santen Oy
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

Sverige
Santen Oy
Tel: +46 (0) 850598833

United Kingdom (Northern Ireland)
Santen Oy
Tel: +353 (0) 169 500 08
(UK Tel: + 44 (0) 345 075 4863)

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu.