

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoTrav 40 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia ja 5 mg timololia (timololimaleaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 10 mikrogrammaa polykvaternium-1:tä (POLYQUAD), 7,5 mg propyleeniglykolia ja 1 mg hydrattua polyoksietyleenirisiiniöljy-40:tä (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmätipat)

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

DuoTravin käyttöaiheena on silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio ja joilla paikalliset beetasalpaajat tai prostaglandiini-analogit eivät ole tuoneet riittävää hoitovastetta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, iäkkäät potilaat mukaan lukien

Annostus on yksi tippa DuoTrav-silmätippoja hoidettavan silmän (silmien) sidekalvopussiin kerran vuorokaudessa aamulla tai illalla, joka päivä samaan aikaan.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa tulee jatkaa seuraavalla annoksella tavalliseen tapaan. Annos ei saa olla suurempi kuin yksi tippa hoidettavaa silmää kohti vuorokaudessa.

Erityispopulasryhmät

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia DuoTrav-silmätippojen tai 5 mg/ml timololia sisältävien silmätippojen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty.

Travoprostin käyttöä on tutkittu maksan vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan) ja munuaisten vajaatoimintaa (lievästä vaikeaan, kreatiniinipuhdistuma niinkin alhainen kuin 14 ml/min) sairastavilla potilailla. Annoksen muuttaminen ei ollut tarpeen näillä potilailla. On epätodennäköistä, että DuoTrav-silmätippojen annostusta tarvitsisi muuttaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

DuoTrav-silmätippojen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Potilaan tulee poistaa pullon suojapussi vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Tiputuskärjen ja liuoksen kontaminaation välttämiseksi on varottava koskettamasta silmäluomia, silmänympärysalueita tai muita pintoja pullon tiputuskärjellä.

Nasolakrimaalisen okkluusion käyttäminen tai silmäluomen sulkeminen kahdeksi minuutiksi vähentää systeemistä imeytymistä. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti annettavaa silmälääkettä, eri lääkkeiden antamisen välillä tulee pitää vähintään 5 minuutin tauko (ks. kohta 4.5).

Kun toisesta paikallisesti käytettävästä glaukoomalääkkeestä siirrytään DuoTrav-silmätippoihin, toinen lääkitys lopetetaan ja DuoTrav-silmätippojen käyttö aloitetaan seuraavana päivänä.

Potilaita on neuvottava poistamaan pehmeät piilolinssit ennen DuoTrav-silmätippojen käyttöä ja odottamaan 15 minuuttia lääkkeen tiputtamisen jälkeen ennen piilolinssien asettamista uudelleen paikalleen (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille beetasalpaajille.

Reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai aikaisempi keuhkoastma, vaikea keuhkoastmamaatauti.

Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinoatriaalin katkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammio katkos, jota ei hallita tahdistimella, todettu sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.

Vaikea allerginen nuha ja sarveiskalvon dystrofiat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemiset vaikutukset

Kuten muut paikallisesti annettavat silmävalmisteet, myös travoprosti ja timololi imeytyvät systeemisesti. Beeta-adrenergisen komponentin, timololin, vuoksi valmiste voi aiheuttaa samantyyppisiä sydän- ja verisuonijärjestelmään, keuhkoihin ja muualle kohdistuvia haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajat sisältävät lääkevalmisteet. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmävalmisteiden paikallisen käytön jälkeen on vähäisempää kuin systeemisen käytön jälkeen. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Sydänhäiriöt

Sydän- ja verisuonitautia (esim. sepelvaltimotautia, Prinzmetalin angiinaa tai sydämen vajaatoimintaa) ja hypotensiota sairastavilla potilailla beetasalpaajahoidon on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla harkittava. Sydän- ja verisuonitautia sairastavia potilaita on tarkkailtava oireiden pahenemisen ja haittavaikutusten ilmenemisen varalta.

Koska beetasalpaajilla on haitallinen vaikutus johtumisaikaan, niitä on määrättävä varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuonistohäiriöt

Jos potilaalla on vaikeita perifeerisen verenkierron häiriöitä (eli Raynaud'n taudin tai Raynaud'n oireyhtymän vaikea muoto), hoitoa on annettava varoen.

Hengitystiehäiriöt

Joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien käytön jälkeen on raportoitu hengitystiereaktioita, kuten bronkospasmista johtuneita kuolemantapauksia astmapotilailla.

DuoTravia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja sitä on käytettävä vain, jos hoidosta saatava mahdollinen etu on suurempi kuin mahdollinen riski.

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen, jos potilas on altis spontaanille hypoglykemialle tai jos hänellä on epävakaata diabetes, sillä beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Lihashyökkäykset

Beetasalpaajia sisältävien lääkevalmisteiden on raportoitu aiheuttavan lihashyökkäystä, joka muistuttaa tiettyjä lihashyökkäysoireita (joita ovat esim. diplopia, riippaluomi ja yleinen lihashyökkäys).

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään käytettävät beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivumista. Sarveiskalvon sairautta sairastavia potilaita on hoidettava varoen.

Suonikalvon irtoama

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen ja beetasalpaajien tunnetut systeemivaikutukset saattavat tehostua, jos timololia annetaan potilaille, jotka saavat jo muuta systeemistä beetasalpaajaa sisältävää lääkevalmistetta. Näiden potilaiden hoitovastetta on tarkkailtava huolella. Kahden paikallisesti käytettävän beeta-adrenergisen salpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Kirurginen anestesia

Silmään käytettävät beetasalpaajavalmisteet saattavat salpata esim. adrenaliinin systeemisen beeta-agonistivaikutuksen. Nukutuslääkärille on ilmoitettava, jos potilas saa timololia.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaajat saattavat peittää hypertyreoosin oireet.

Ihokosketus

Prostaglandiinit ja prostaglandiinianalogit ovat biologisesti vaikuttavia aineita, ja ne voivat imeytyä ihon läpi. Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten on noudatettava asianmukaista varovaisuutta välttääkseen suoraa altistumista pullon sisällölle. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että merkittävä määrä pullon sisällöstä joutuisi kosketuksiin ihon kanssa, on kyseinen ihoalue heti puhdistettava perusteellisesti.

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoidoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vaikeita anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, saattavat reagoida tavallista voimakkaammin altistuessaan uudelleen samoille allergeeneille. Anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla ei ehkä saada vastetta näillä potilailla.

Muu samanaikainen hoito

Timololilla voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Kahden paikallisesti annettavan prostaglandiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Silmävaikutukset

Travoprosti saattaa muuttaa vähitellen silmän väriä lisäämällä melanosomien (pigmenttijyvästen) määrää melanosyyteissä. Mahdollisesti pysyvästä silmien värin muutoksesta on kerrottava potilaille ennen hoidon aloittamista. Jos vain toista silmää hoidetaan, seurauksena voi olla silmien pysyvä erivärisyys (heterokromia). Hoidon pitkäaikaisvaikutuksia melanosyytteihin ja näiden vaikutusten seurauksia ei toistaiseksi tunneta. Värikalvon värimuutos kehittyy hitaasti ja voi tulla esiin vasta kuukausien tai vuosien kuluttua. Silmän värimuutoksia on tavattu pääasiassa potilailla, joiden värikalvot ovat moniväriset, esim. sinisen ja ruskean, harmaan ja ruskean, keltaisen ja ruskean tai vihreän ja ruskean kirjavat, mutta niitä on havaittu myös ruskeasilmäisillä potilailla. Yleensä mustuaista ympäröivä ruskea väri leviää hoidettavassa silmässä konsentrisesti keskustasta reunoja kohti, mutta myös koko värikalvo tai sen osat saattavat muuttua ruskeammiksi. Värikalvon ruskean pigmentin lisääntymistä ei ole havaittu enää hoidon lopettamisen jälkeen.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmää ympäröivän ihon ja/tai silmäluomen ihon tummumista travoprostin käytön yhteydessä.

Prostaglandiinianalogien käytön yhteydessä on havaittu ilmenneen periorbitaalisia ja silmäluomen muutoksia, mm. silmäluomen uurteen syventymistä.

Travoprosti voi aiheuttaa vähitellen muutoksia hoidetun silmän (silmiä) silmäripsissä. Kliinisissä tutkimuksissa näitä muutoksia havaittiin noin puolella potilaista ja niihin kuuluivat: ripsien piteneminen, paksuneminen, tummuminen ja/tai tuuheneminen. Silmäripsien muutosten mekanismia ja niiden pitkäaikaisseurauksia ei toistaiseksi tunneta.

Travoprostin on todettu aiheuttavan luomiraon lievää suurenemista apinoilla tehdyissä tutkimuksissa. Tätä vaikutusta ei kuitenkaan havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja sen on arveltu olevan lajispesifinen.

DuoTrav-silmätippojen käytöstä ei ole kokemuksia silmien tulehdustiloissa eikä neovaskulaarisessa, sulkukulma-, ahdaskulma- eikä synnyntäisessä glaukoomassa, ja kokemukset sen käytöstä kilpirauhassairauteen liittyvässä silmätaudissa, pseudofakiapotilaiden avokulmaglaukooman ja pigmentaarisen tai pseudoeksfoliatiivisen glaukooman hoidossa ovat vähäisiä.

Makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen prostaglandiini $F_{2\alpha}$ -analogeilla annetun hoidon yhteydessä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos DuoTrav-valmistetta annetaan afakiapotilaille, pseudofakiapotilaille, joilla on posteriorisen mykiönkotelon (capsula lentis) repeämä tai etukammiolinssi, tai potilaille, joilla on tunnettuja kystoidin makulaedeeman riskitekijöitä.

DuoTrav-valmistetta voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on tunnettuja iriitille tai uveiitille altistavia riskitekijöitä, sekä potilaille, joilla on parhaillaan silmänsisäinen tulehdus.

Apuaineet

DuoTrav sisältää propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

DuoTrav sisältää hydrattua polyoksietyleenirisiiniöljy-40:tä, joka voi aiheuttaa ihoreaktioita.

Potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen DuoTrav-silmätippojen tiputtamista silmään ja odottamaan annoksen tiputuksen jälkeen 15 minuuttia ennen kuin piilolinssit laitetaan uudelleen silmiin (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Travoprostilla tai timololilla ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Additiiviset vaikutukset voivat johtaa hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan, jos silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, beeta-adrenergisten salpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaronin), digitaalisglykosidien, parasymptomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Beetasalpaajat voivat voimistaa klonidiinin äkilliseen lopettamiseen liittyvää verenpaineen nousua.

Voimistunutta systeemistä beetasalpausta (esim. sydämen sykkeen harvenemista, masennusta) on raportoitu, kun potilas on saanut CYP2D6-estäjiä (esim. kinidiiniä, fluoksetiinia, paroksetiinia) ja timololia samanaikaisesti.

Toisinaan on raportoitu mydriaasia silmään annettavien beetasalpaajien ja adrenaliinin (epinefriinin) samanaikaisen käytön seurauksena.

Beetasalpaajat voivat tehostaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian merkit ja oireet (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä käyttää DuoTrav-valmistetta, ellei riittävästä raskauden ehkäisystä ole huolehdittu (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Travoprostilla on haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle.

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja DuoTrav-valmisteen tai sen yksittäisten aineosien käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta niissä on todettu kohdunsisäisen kasvun viivästymistä, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi vastasyntyneillä on todettu beetasalpauksen merkkejä ja oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeuksia ja hypoglykemiaa), kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen saakka. Jos DuoTravia annetaan synnytykseen saakka, vastasyntyntä on tarkkailtava huolella ensimmäisten elinpäivien aikana.

DuoTrav-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö travoprosti silmätipoista ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että travoprosti ja sen metaboliitit erittyvät eläinten maitoon. Timololi erittyy äidinmaitoon ja voi aiheuttaa vaikeita haittavaikutuksia imetettävälle vauvalle. Jos timololia sisältäviä silmätippoja annettaisiin hoitoannoksina, äidinmaitoa saavan lapsen timololiannos ei todennäköisesti olisi riittävän suuri aiheuttamaan kliinisiä beetasalpauksen oireita. Systemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

DuoTrav-silmätippojen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja DuoTrav-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen travoprostiannoksilla, jotka olivat jopa 75-kertaisia ihmiselle silmän pinnalle annettavaksi suositeltuihin enimmäisannoksiin nähden, eikä timololilla todettu merkityksellistä vaikutusta tällä annostasolla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

DuoTrav-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kuten muitakin silmätippoja käytettäessä, tilapäistä näön hämärtymistä tai muita näköaistin häiriöitä voi esiintyä. Jos näkö hämärtyy tippojen tiputtamisen jälkeen, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkö on kirkastunut. DuoTrav voi aiheuttaa myös hallusinaatioita, huimausta, hermostuneisuutta ja/tai uupumusta (ks. kohta 4.8), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaita on ohjeistettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita ilmaantuu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 2 170 DuoTrav-silmätippoja saavaa potilasta, yleisin hoitoon liittynyt haitallinen reaktio oli silmien verekyys (12,0 %).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä lääketutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmittäin, ja ne on luokiteltu seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Hermostuneisuus
	Tuntematon	Hallusinaatiot*, masennus
Hermosto	Melko harvinainen	Huimaus, päänsärky
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriöt, pyörtyminen (synkopee), parestesia
Silmät	Hyvin yleinen	Silmän verekkyy
	Yleinen	Pistemäinen sarveiskalvotulehdus (keratitis punctata), kipu silmässä, näköhäiriöt, näön hämärtyminen, silmän kuivuminen, silmän kutina, epämukava tuntemus silmässä, silmän ärsytys
	Melko harvinainen	Sarveiskalvotulehdus, värikalvotulehdus, sidekalvotulehdus, etukammion tulehdus, luomitulehdus, valonarkuus, heikentynyt näöntarkkuus, silmien rasittuminen, silmän turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäluomen punoitus, silmäripsien kasvu, allergiset silmäoireet, sidekalvoturvotus, silmäluomen turvotus
	Harvinainen	Sarveiskalvon eroosio, Meibomin rauhasen tulehdus, sidekalvon verenvuoto, luomireunan karstaantuminen, trikiaasi, distikiaasi
	Tuntematon	Makulaedeema, silmäluomen roikkuminen, luomivaon syventyminen, värikalvon hyperpigmentaatio, sarveiskalvon häiriö
Sydän	Melko harvinainen	Bradykardia
	Harvinainen	Arytmia, epäsäännöllinen sydämen syke
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, takykardia, rintakipu, sydämentykytys
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypertensio, hypotensio
	Tuntematon	Perifeerinen edeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus, takanielun limaisuus
	Harvinainen	Dysfonia, bronkospasmi, yskä, kurkun ärsytys, suunielun kipu, epämukava tuntemus nenässä
	Tuntematon	Astma
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	Makuhäiriö
Maksa ja sappi	Harvinainen	Alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Kosketusihottuma, hypertriakoosi, ihon hyperpigmentaatio (silmien ympärillä)
	Harvinainen	Nokkosihottuma, ihon värinmuutos, hiustenlähtö
	Tuntematon	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinainen	Raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsan värjäytyminen (kromaturia)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Jano, uupumus

* haittavaikutukset, joita on havaittu timololin käytön yhteydessä.

Muita haitallisia reaktioita, joita on havaittu vaikuttavien aineiden yhteydessä ja joita voi esiintyä DuoTravia käytettäessä:

Travoprosti

Elinjärjestelmä	MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Kausiallergia
Psykykkiset häiriöt	Masennus, ahdistuneisuus
Silmät	Uveiitti, sidekalvon follikkelit, silmän vuotaminen, periorbitaalinen turvotus, silmäluomen kutina, ektropium, kaihi, iridosykliitti, herpes simplex silmässä, silmätulehdus, fotopsia, silmäluomien ihottuma, valorenkaiden näkeminen, silmän alentunut tuntoaistimus, etukammion pigmentaatio, mydriaasi, silmäripsien hyperpigmentaatio, silmäripsien paksuuntuminen, näkökentän häiriö
Korva ja sisäkorva	Huimaus, tinnitus
Verisuonisto	Diastolisen verenpaineen lasku, systolisen verenpaineen nousu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Astman paheneminen, allerginen nuha, nenäverenvuoto, hengitysvaikeudet, nenän tukkoisuus, nenän kuivuus
Ruoansulatuselimistö	Maha- tai pohjukaissuolihaavan uusiutuminen, maha-suolikanavan häiriö, ripuli, ummetus, suun kuivuus, vatsakipu, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon hilseily, hiusrakenteen poikkeavuus, allerginen dermatiitti, hiusten värin muuttuminen, madaroosi, kutina, epänormaali karvankasvu, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeetaalinen kipu, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria, virtsanpidätyskyvyttömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia
Tutkimukset	Eturauhasspesifisen antigeenin lisääntyminen

Timololi

Kuten kaikki paikallisesti käytettävät silmälääkevalmisteet, timololi imeytyy systeemisesti. Tämä saattaa aiheuttaa samantyyppisiä haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajat. Muita mainittuja haittavaikutuksia ovat silmään käytetyillä beetasalpaajilla esiintyneet reaktiot. Systeemisten haittavaikutusten esiintyvyys silmävalmisteiden paikallisen käytön jälkeen on vähäisempää kuin systeemisen käytön jälkeen. Systeemisen imeytymisen vähentämisestä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Elinjärjestelmä	MedDRA-järjestelmän mukainen haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja yleistynyt ihottuma, kutina, anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Hallusinaatiot, unettomuus, painajaiset, muistihäiriöt
Hermosto	Aivoiskemia, myasthenia gravis -oireiden ja löydösten lisääntyminen
Silmät	Silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset (esim. kirvely, pistely, kutina, vuotaminen, punoitus), silmän suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), sarveiskalvon herkkyyden väheneminen, diplopia
Sydän	Edeema, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos, sydänpysähdys
Verisuonisto	Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, suun kuivuminen, vatsakivut, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Psoriaasin tyyppinen ihottuma tai psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia
Sukupuolielimet ja rinnat	Seksuaaliset toimintahäiriöt, libidon heikkeneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä DuoTrav-valmisteiden paikallisen käytön yhteydessä.

Jos valmistetta niellään vahingossa, systeemisen beetasalpaajien yliannostuksen aiheuttamia oireita voivat olla bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja sydämen vajaatoiminta.

DuoTrav-valmisteiden mahdollisessa yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista tukihoitoa. Timololi ei poistu helposti dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet; glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

DuoTrav sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: travoprostia ja timololimaleaattia. Näiden kahden komponentin toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit laskevat silmänsisäistä painetta, ja niiden yhdistetty vaikutus laskee silmänpainetta enemmän kuin kumpikaan yhdiste yksinään.

Travoprosti, prostaglandiini $F_{2\alpha}$ -analogi, on täysi agonisti, joka on erittäin selektiivinen ja jolla on voimakas affiniteetti prostaglandiini FP-reseptoriin, ja se laskee silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista trabekkelikudoksen kautta ja uveoskleraalisia reittejä pitkin. Ihmisellä silmänpaineen lasku alkaa noin 2 tunnin kuluttua annostelusta, ja suurin teho saavutetaan 12 tunnin kuluttua. Merkittävä silmänpainetta alentava vaikutus voi säilyä yli 24 tunnin ajan kerta-annoksen jälkeen.

Timololi on ei-selektiivinen adrenergisten reseptorien salpaaja, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta, suoraa sydänlihasta lamaavaa vaikutusta eikä membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Ihmisillä tehdyt tonografiset ja fluorofotometriset tutkimukset viittaavat siihen, että sen vallitseva vaikutus liittyy kammionesteen muodostumisen vähenemiseen ja vähäiseen ulosvirtauksen lisääntymiseen.

Sekundaarinen farmakologia

Travoprosti lisäsi merkittävästi näköhermon pään verenvirtausta kaniineilla 7 päivän paikallisen annostelun jälkeen (1,4 mikrogrammaa silmään kerran vuorokaudessa).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Kahdentoista kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 25–27 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu DuoTrav laski silmänpainetta keskimäärin 8–10 mmHg. DuoTrav todettiin vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) kuin latanoprosti 50 mikrog/ml + timololi 5 mg/ml silmänpaineen laskun keskiarvon perusteella kaikkina ajankohtina ja kaikkien käyntien yhteydessä.

Kolmen kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 27–30 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu DuoTrav laski silmänpainetta keskimäärin 9–12 mmHg, ja paine laski jopa 2 mmHg enemmän kuin kerran päivässä iltaisin annettulla travoprostilla (40 mg/ml) ja 2–3 mmHg enemmän kuin kaksi kertaa päivässä annettulla timololilla (5 mg/ml). Silmänpaineen aamuarvojen keskiarvon lasku (klo 8:00, 24 tuntia edellisen DuoTrav-annoksen jälkeen) oli tilastollisesti suurempi kuin travoprostia käytettäessä kaikilla käynneillä koko tutkimuksen ajan.

Kahdessa kolmen kuukauden kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänsisäinen paine ja silmänpaineen lähtöarvojen keskiarvo 23–26 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu DuoTrav laski silmänpainetta keskimäärin 7–9 mmHg. Silmänpaineen lasku DuoTravilla oli pienempi, mutta ei merkittävästi (non-inferior) heikompi kuin kerran päivässä iltaisin annettun travoprostin (40 mikrog/ml) ja kerran päivässä aamuisin annettun timololin (5 mg/ml) yhdistelmähoidolla.

Kuusi viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli avokulmaglaukooma tai korkea silmänpaine ja silmänpaineen lähtöarvo oli keskimäärin 24–26 mmHg, kerran vuorokaudessa aamuisin annettu DuoTrav (polyquaternium-1 säilytysaineena) alensi silmänpainetta keskimäärin 8 mmHg, mikä oli vastaava kuin DuoTrav-silmätippoja (bentsalkoniumkloridi säilytysaineena) käytettäessä.

Mukaanottokriteerit olivat kaikissa tutkimuksissa samat, lukuun ottamatta hyväksymisrajaksi asetettua silmänpainearvoa ja aikaisemmalla silmänpainetta alentavalla hoidolla saavutettua vastetta. DuoTrav-valmisteen kliinisessä kehitystyössä oli mukana sekä hoitamattomia että hoitoa saavia potilaita. Monoterapialla saatu riittämätön hoitovaste ei ollut mukaanottokriteeri.

Käytettävissä olevat tutkimustulokset viittaavat siihen, että illalla tapahtuvalla annostelulla saattaa olla joitakin etuja silmänpaineen laskun keskiarvon pienenemisen suhteen. Potilaan toivomukset ja mahdollinen vaikutus hoitomyöntyvyyteen on otettava huomioon, kun harkitaan aamu- tai iltanaannostelun suosittelusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Travoprosti ja timololi imeytyvät sarveiskalvon läpi. Travoprosti on aihiolääke (prodrug), joka sarveiskalvossa muuttuu esterihydrolyysin kautta nopeasti aktiiviseksi vapaaksi hapoksi. Kun DuoTrav PQ-valmistetta annettiin terveille tutkimushenkilöille (n=22) kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan, travoprostin vapaan hapon määrää ei voitu mitata useimpien potilaiden (94,4%) plasmanäytteistä eikä sitä yleensä voitu todeta enää tunnin kuluttua annostelusta. Kun se voitiin mitata ($\geq 0,01$ ng/ml, analyysin määrittäysraja), pitoisuudet sijoituivat alueelle 0,01–0,03 ng/ml. Timololin vakaan tilan $C_{\max}$ -arvo oli 1,34 ng/ml ja $T_{\max}$ noin 0,69 tuntia, kun DuoTrav annettiin kerran vuorokaudessa.

Jakautuminen

Travoprostin vapaan hapon pitoisuuksia voidaan mitata eläinten silmän etukammionesteestä ensimmäisten tuntien aikana ja ihmisen plasmasta ainoastaan ensimmäisen tunnin aikana silmään annetun DuoTrav-annoksen jälkeen. Timololipitoisuuksia voidaan mitata ihmisen silmän etukammionesteestä silmään annetun timololiannoksen jälkeen ja plasmasta enintään 12 tunnin ajan silmään annetun DuoTrav-annoksen jälkeen.

Biotransformaatio

Metaboloituminen on sekä travoprostin että sen aktiivisen vapaan hapon tärkein eliminoitumistie. Systeemiset metaboloitumistiet vastaavat endogeenisen prostaglandiini $F_{2\alpha}$:n metaboloitumisreittejä, joille on ominaista 13–14 kaksoissidoksen pelkistyminen, 15-hydroksyylin hapettuminen ja ylemmän sivuketjun β -oksidatiivinen pilkkoutuminen.

Timololi metaboloituu kahta reittiä pitkin. Toisessa reitissä tiadiatsolirenkaaseen kiinnittyy etanoliamiinisivuketju ja toisessa etanolisivuketju kiinnittyy morfoliinin tyypeen ja toinen samanlainen karbonyyliryhmän sisältävä sivuketju typen viereen. Timololin puoliintumisaika plasmassa on 4 tuntia silmään annetun DuoTrav-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Travoprostin vapaa happo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Alle 2 % silmään annetusta travoprostiannoksesta erittyi virtsaan vapaana hapona. Timololi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Noin 20 % timololiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan ja loppu erittyy metaboliitteina virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Apinoilla tehdyissä tutkimuksissa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu DuoTrav aiheutti luomiraon suurenemista ja lisäsi värikalvon pigmentaatiota samalla tavoin kuin silmään annettujen prostanoidien yhteydessä on todettu.

DuoTrav-silmätipat, joissa oli säilytysaineena polyquaternium-1, aiheuttivat viljellyissä ihmisen sarveiskalvon soluissa ja kaniinin silmään paikallisesti annettuna hyvin vähän silmän pinnan toksisuutta verrattuna silmätippoihin, joissa säilytysaineena oli bentsalkoniumkloridi.

Travoprosti

Systeemisiä toksisia vaikutuksia ei havaittu, kun travoprostia annettiin apinoiden oikeaan silmään enintään 0,012 % pitoisuutena kaksi kertaa vuorokaudessa vuoden ajan.

Travoprostilla on tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia rotilla, hiirillä ja kaniineilla systeemistä antotapaa käyttäen. Havainnot liittyvät FP-reseptorin agonistiaktiivisuuteen kohdussa, mihin liittyi varhaista alkiokuolleisuutta, varhaiskeskenmenoja ja sikiötoksisuutta. Tiineillä rotilla travoprostin systeeminen annostelu kliinistä annosta yli 200 kertaa suuremmilla annoksilla organogeneesivaiheen aikana aiheutti epämuodostumien lisääntymistä. Kun ³H-travoprostia annettiin tiineille rotille, sikiövedessä ja sikiökudoksissa mitattiin pieniä radioaktiivisia pitoisuuksia. Lisääntymis- ja kehitystutkimukset ovat osoittaneet, että travoprostilla on voimakas vaikutus sikiönmenetyksiin, joita havaittiin runsaasti rotilla ja hiirillä (pitoisuus plasmassa rotilla 180 pg/ml ja hiirillä 30 pg/ml), kun altistus oli 1,2–6-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen (enintään 25 pg/ml).

Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa timololin aiheuttamaan erityiseen vaaraan ihmisille. Timololin lisääntymistoksisuustutkimuksissa rottien sikiöillä todettiin luunmuodostuksen hidastumista, joka ei vaikuttanut haitallisesti postnataaliseen kehitykseen (annokset 7000-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna), ja kaniinien sikiöillä todettiin resorption lisääntymistä (annokset 14 000-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polykvaternium-1
Mannitoli (E421)
Propyleeniglykoli (E1520)
Hydrattu polyoksietyleenirisiiniöljy-40 (HCO-40)
Boorihappo
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi ja/tai suolahappo (pH:n säätämiseen)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suojapussissa oleva 2,5 ml:n soikea polypropeenista (PP) tai pientiheyspolyeteenistä (LDPE) valmistettu pullo ja PP- tai LDPE-tiputuskärki sekä PP-kierrekorkki.

Pakkauskoot: 1, 3 tai 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/338/001-6

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07. lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO, JOSSA YKSI 2,5 ml:n PULLO + PAHVIKOTELO, JOSSA 3 x 2,5 ml:n PULLOA + PAHVIKOTELO, JOSSA 6 x 2,5 ml:n PULLOA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DuoTrav 40 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos
travoprosti/timololi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

1 ml liuosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia ja 5 mg timololia (timololimaleaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: polykvaternium-1:tä, mannitolia (E421), propyleeniglykolia (E1520), hydrattua polyoksietyleenirisiiniöljy-40:tä (HCO-40), boorihappoa, natriumkloridia, natriumhydroksidia ja/tai suolahappoa (pH:n säätämiseen), puhdistettua vettä.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Silmätipat, liuos.

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

6 x 2,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän pinnalle

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta.

Avattu:

Avattu (1):

Avattu (2):

Avattu (3):

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/06/338/001	1 x 2,5 ml – PP-pullo
EU/1/06/338/002	3 x 2,5 ml – PP-pullo
EU/1/06/338/003	6 x 2,5 ml – PP-pullo
EU/1/06/338/004	1 x 2,5 ml – LDPE-pullo
EU/1/06/338/005	3 x 2,5 ml – LDPE-pullo
EU/1/06/338/006	6 x 2,5 ml – LDPE-pullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

duotrav

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DuoTrav 40 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat
travoprosti/timololi
Silmän pinnalle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avataan tästä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta.
Avattu:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DuoTrav 40 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat
travoprosti/timololi

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

DuoTrav 40 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos travoprosti/timololi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DuoTrav on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DuoTrav-silmätippoja
3. Miten DuoTrav-silmätippoja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DuoTrav-silmätippojen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DuoTrav on ja mihin sitä käytetään

DuoTrav-silmätippaliuos on kahden vaikuttavan aineen (travoprostin ja timololin) yhdistelmä. Travoprosti on prostaglandiiniainalogi, joka lisää vetisen nesteen poistumista silmästä, jolloin silmänsisäinen paine laskee. Timololi on beetasalpaaja, joka vähentää nesteen muodostumista silmässä. Näiden kahden lääkeaineen yhteisvaikutus laskee silmänsisäistä painetta.

DuoTrav-silmätippoja käytetään kohonneen silmänpaineen alentamiseen aikuisilla, iäkkäät potilaat mukaan lukien. Korkea silmänpaine voi johtaa silmänsairauteen, josta käytetään nimeä glaukooma.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DuoTrav-silmätippoja

Älä käytä DuoTrav-silmätippoja

- jos olet allerginen travoprostille, prostaglandiineille, timololille, beetasalpaajille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on parhaillaan tai on joskus aiemmin ollut jokin keuhkosairaus, kuten astma, vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkoputkitulehdus (vaikea keuhkosairaus, joka voi aiheuttaa hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia ja/tai pitkäkestoista yskää), tai muun tyyppisiä hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on vaikea heinänuha
- jos sinulla on hidas sydämen syke, sydämen vajaatoiminta tai sydämen rytmihäiriö (epäsäännöllinen sydämen syke)
- jos silmäsi pinta on samentunut.

Kysy neuvoa lääkäriltä, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät DuoTrav-silmätippoja, jos sinulla on parhaillaan tai on aiemmin ollut

- sepelvaltimotauti (oireita voivat olla kipu tai puristava tunne rinnassa, hengästyminen tai tukehtumisen tunne), sydämen vajaatoiminta, alhainen verenpaine
- sydämen sykkeen häiriöitä, kuten hidas sydämen lyöntitiheys
- hengitysvaikeuksia, astma tai krooninen obstruktiivinen (ahtauttava) hengityssairaus (COPD)
- verenkiertosairaus (esimerkiksi Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä)
- diabetes (koska timololi voi peittää alhaisen verensokerin löydökset ja oireet)
- kilpirauhasen liikatoiminta (koska timololi voi peittää kilpirauhassairauden oireet)
- myasthenia gravis (lihasteikkoustauti)
- kaihileikkaus
- silmätulehdus.

Jos sinun on mentävä minkä tahansa tyyppiseen leikkaukseen, kerro lääkärille, että käytät DuoTrav-valmistetta sillä timololi saattaa muuttaa joidenkin nukutuksen aikana käytettävien lääkkeiden vaikutuksia.

Jos mistä tahansa syystä saat minkä tahansa vaikean allergisen reaktion (ihottuma, silmän punoitus ja kutina) DuoTrav-valmisteen käytön aikana, adrenaliinihoito ei välttämättä tehoa yhtä hyvin. Tästä syystä, silloin kun sinulle aiotaan antaa mitä tahansa muuta hoitoa, on tärkeää kertoa lääkärille, että käytät DuoTrav-valmistetta.

DuoTrav voi muuttaa silmän värikalvon (silmän värillisen osan) väriä. Tämä muutos voi olla pysyvä.

DuoTrav saattaa pidentää, paksuntaa, tummentaa ja/tai tuuhentaa silmäripsiäsi sekä aiheuttaa silmäluomien poikkeavaa karvoitusta.

Travoprosti saattaa imeytyä ihon kautta ja siksi raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten ei tule käyttää tätä valmistetta. Jos lääkettä joutuu iholle, on se heti huuhdottava pois.

Lapset

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää DuoTrav-silmätippoja.

Muut lääkevalmisteet ja DuoTrav

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä jotka on hankittu ilman lääkärin määräystä.

DuoTrav voi vaikuttaa muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutukseen, myös glaukooman hoidossa käytettäviin muihin silmätippoihin, tai muut lääkkeet voivat vaikuttaa DuoTravin vaikutukseen. Kerro lääkärille, jos käytät tai olet aikeissa käyttää verenpainelääkkeitä, sydänlääkkeitä, mukaan lukien kinidiini (jota käytetään sydänsairauksien ja joidenkin malariatyyppien hoitoon), diabeteslääkkeitä (sokeritautilääkkeitä) tai fluoksetiinia tai paroksetiinia sisältävää masennuslääkettä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä DuoTrav-silmätippoja, jos olet raskaana, ellei lääkäri katso lääkkeen käytön olevan välttämätöntä. Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun on huolehdittava riittävän tehokkaasta raskauden ehkäisystä käyttäessäsi tätä lääkettä.

Älä käytä DuoTrav-silmätippoja, jos imetät. DuoTrav saattaa erittyä äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat huomata, että näkösi hämärtyy joksikin aikaa heti DuoTrav-silmätippojen käytön jälkeen. DuoTrav voi aiheuttaa myös hallusinaatioita, huimausta, hermostuneisuutta tai uupumusta joillekin potilaille.

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin nämä oireet ovat menneet ohi.

DuoTrav sisältää hydrattua risiiniöljyä ja propyleeniglykolia, jotka voivat aiheuttaa ihoreaktioita ja ihoärsytystä.

3. Miten DuoTrav-silmätippoja käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 1 tippa hoidettavaan silmään tai silmiin kerran päivässä aamulla tai illalla. Laita tipat joka päivä samaan aikaan.

Käytä DuoTravia molempiin silmiin vain jos lääkäri on niin määrännyt.

Käytä DuoTravia vain silmätippoina.



1



2



3



4

- Repäise suojapussi auki ja poista pullo suojapussista vasta juuri ennen kuin otat pullon käyttöön ensimmäistä kertaa (kuva 1), ja kirjoita avaamispäivämäärä etikettiin sille varattuun kohtaan.
- Varmista, että saatavillasi on peili.
- Pese kädet.
- Kierrä pullon korkki auki.
- Pidä pulloa ylösalaisin peukalon ja muiden sormien välissä.
- Kallista päätä taaksepäin. Vedä puhtaalla sormella silmän alaluomea alaspäin, kunnes silmän ja silmän alaluomen väliin muodostuu ”tasku”. Tippa tipautetaan tähän taskuun (kuva 2).
- Vie pullon tiputuskärki lähelle silmää. Käytä tarvittaessa peiliä apuna.
- Älä kosketa tiputuskärjellä silmää, silmäluomea, niitä ympäröiviä alueita äläkä muita pintoja. Niistä voi siirtyä taudinaiheuttajia silmätippoihin.
- Purista pulloa varovasti ja vapauta yksi tippa DuoTravia kerrallaan (kuva 3). Ellei tippa osu silmään, yritä uudelleen.
- DuoTravin tiputtamisen jälkeen paina sormellasi silmän sisänurkkaa kahden minuutin ajan (kuva 4). Tämä estää DuoTravia kulkeutumasta muualle kehoon.
- Jos molemmat silmät tarvitsevat DuoTrav-hoitoa, toista yllämainitut vaiheet toiselle silmällesi.
- Kierrä pullon korkki tiukasti kiinni heti käytön jälkeen.
- Käytä vain yhtä pulloa kerrallaan. Älä avaa suojapussia ennen kuin otat pullon käyttöön.

Käytä tippoja niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos käytät enemmän DuoTrav-silmätippoja kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän DuoTravia kuin sinun pitäisi, huuhtelee kaikki lääke pois lämpimällä vedellä. Älä tiputa uusia tippoja silmiin ennen kuin on aika ottaa seuraava annos.

Jos unohdat käyttää DuoTrav-silmätippoja

Jos unohdat käyttää DuoTravia, jatka hoitoa seuraavalla annoksella tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Annos ei saa olla suurempi kuin yksi tippa hoidettavaa silmää kohti vuorokaudessa.

Jos lopetat DuoTrav-silmätippojen käytön

Jos lopetat DuoTravin käytön keskustelematta siitä lääkärin kanssa, silmänpaineesi saattaa nousta, mikä voi johtaa näön menetykseen.

Jos käytät myös muita silmätippoja DuoTravin lisäksi, pidä ainakin 5 minuutin tauko DuoTravin ja muiden tippojen annostelun välillä.

Jos käytät pehmeitä piilolinssiejä, älä käytä tippoja linssien ollessa silmissä. Odota tippojen tiputtamisen jälkeen 15 minuuttia ennen kuin laitat piilolinssit uudelleen silmiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Voit yleensä jatkaa silmätippojen käyttöä, elleivät haitat ole vakavia. Jos olet huolissasi, käänny lääkärin tai apteekin puoleen. Älä lopeta DuoTravin käyttöä keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä)

Silmät

Silmien punoitus.

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä)

Silmät

Silmän pinnan tulehdus ja vaurioituminen, silmän kipu, näön hämärtyminen, näön poikkeavuudet, silmän kuivuminen, silmän kutina, epämiellyttävä tuntemus silmässä, silmä-ärsytyksen oireet ja löydökset (esim. poltteleva tai pistävä tunne silmässä).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)

Silmät

Silmän pinnan tulehdus, silmäluomen tulehdus, sidekalvojen turvotus, silmäripsien piteneminen, värikalvon tulehdus, silmätulehdus, valonherkkyys, heikentynyt näkökyky, silmien väsyminen, silmäallergia, silmän turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäluomen punaisuus, silmäluomen värinmuutos, ihon tummuminen (silmän ympärillä).

Muut haittavaikutukset

Allerginen reaktio vaikuttavalle aineelle, huimaus, päänsärky, korkea tai alhainen verenpaine, hengästyneisyys, liiallinen karvankasvu, liman valuminen nielun takaosaan, ihotulehdus ja ihon kutina, syketiheyden laskeminen.

Harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta)

Silmät

Silmän pinnan ohentuminen, silmäluomen rauhasen tulehdus, silmän verisuonen katkeaminen, silmäluomen karstaantuminen, silmäripsien epätavallinen asento, silmäripsien epätavallinen kasvu.

Muut haittavaikutukset

Hermostuneisuus, epäsäännöllinen sydämen syke, hiustenlähtö, äänenmuodostuksen häiriöt, hengitysvaikeudet, yskä, kurkun ärsytys, nokkosrokko, poikkeavat tulokset maksan toimintaa kuvaavissa verikokeissa, ihon värinmuutokset, janoisuus, väsyneisyys, epämukavat tuntemukset nenän sisällä, virtsan värjäytyminen, käsi- ja jalkakipu.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä haittavaikutusten esiintymistiheyden arviointiin)

Silmät

Silmäluomen roikkuminen (jolloin silmä on puoliksi kiinni), silmät vaikuttavat painuneen syvemmälle kalloon, värikalvon (silmän värillisen osan) värin muuttuminen.

Muut haittavaikutukset

Ihottuma, sydämen vajaatoiminta, rintakipu, aivohalvaus, pyörtyminen, masennus, astma, sydämen sykkeen nousu, puutuminen tai pistely, sydämentykytytys, alaraajojen turpoaminen, paha maku suussa.

Lisäksi:

DuoTrav on kahden vaikuttavan aineen, travoprostin ja timololin, yhdistelmävalmiste. Muiden silmään annosteltavien lääkkeiden tavoin myös travoposti ja timololi (joka on beetasalpaaja) imeytyvät verenkiertoon. Tämä voi aiheuttaa samanlaisia haittavaikutuksia, kuin mitä suun kautta tai pistoksena annosteltavien beetasalpaajalääkkeiden käytön yhteydessä on havaittu. Silmään annosteltaessa esiintyy vähemmän haittavaikutuksia, kuin suun kautta tai pistoksena annosteltaessa.

Alla luetellut haittavaikutukset sisältävät beetasalpaajien lääkeluokkaan kuuluvien lääkkeiden haittavaikutukset silmänsairauksien hoitoon käytettäessä, ja ne haittavaikutukset, joita on ilmoitettu pelkän travoprostin käytön yhteydessä:

Silmät

Silmäluomen tulehdus, sarveiskalvotulehdus, verkkokalvon alla olevan, verisuonia sisältävän kerroksen eli suonikalvon irtoaminen filtraatioleikkauksen jälkeen, mistä voi aiheutua näköhäiriöitä, sarveiskalvon tuntoherkkyyden heikkeneminen, sarveiskalvon haavauma (vaurio silmämunan uloimmassa kerroksessa), kahtena näkeminen, silmän vuotaminen, turvotus silmän ympärillä, silmäluomen kutina, silmäluomen poikkeava ulospäin kääntyminen ja punoitus, ärsytys ja lisääntynyt kyynelvuoto, näön hämärtyminen (merkki mykiön samenessesta), silmän alueen (suonikalvoston) turvotus, silmäluomien ihottuma, valorenkaiden näkeminen, heikentynyt silmän tunto, pigmentaatio silmän sisällä, mustuaisen suureneminen, silmäripsien värin muuttuminen, silmäripsien rakenteen muuttuminen, epänormaali näkökenttä.

Muut haittavaikutukset

Korva ja sisäkorva: huimaus johon liittyy pyöräyttävä tuntemus, korvien soiminen.

Sydän ja verisuonisto: hidas sydämen syke, sydämen tykytytys, turvotus (nesteiden kerääntyminen), sydämen sykkeen rytmin tai nopeuden muutokset, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sydänsairaus, johon liittyy hengenahdistusta ja nesteen kerääntymisestä johtuvaa säärien ja jalkojen turpoamista), tietyn tyyppinen sydämen rytmihäiriö, sydänkohtaus, alhainen verenpaine, Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat, heikentynyt verenvirtaus aivoihin.

Hengityselimet: keuhkojen ilmasteiden ahtautuminen (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään tällainen sairaus), nenän vuotaminen tai tukkoisuus, aivastelu (allergiasta johtuen), hengitysvaikeudet, nenäverenvuoto, nenän kuivuus.

Hermosto ja yleisoireet: univaikeudet (unettomuus), painajaiset, muistinmenetys, hallusinaatiot, yleinen voimattomuus ja energisyyden puute, ahdistuneisuus (ylenmääräinen tunneperäinen ahdistus).

Ruoansulatuselimistö: makuhäiriöt, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, ripuli, suun kuivuminen, mahakipu, oksentelu ja ummetus.

Allergia: allergisten oireiden lisääntyminen, yleistyneet allergiset reaktiot, kuten ihonalainen turvotus, jota voi esiintyä esimerkiksi kasvoilla ja raajoissa ja joka voi aiheuttaa hengitystiet ja aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, paikallinen tai yleistynyt ihottuma, kutina, vaikea, äkillinen, hengenvaarallinen allerginen reaktio.

Iho: ihottuma, johon liittyy hilseileviä, psoriasistyyppisiä laikkuja tai psoriaasin paheneminen, ihon kuoriutuminen, hiusten rakenteen poikkeavuus, ihon tulehdus johon liittyy kutiavaa ihottumaa ja punoitusta, hiusten värin muutos, silmäripsien lähteminen, kutina, epänormaali karvankasvu, ihon punoitus.

Lihakset: myasthenia gravis -lihassairauden löydösten ja oireiden lisääntyminen, epätavalliset tuntemukset, kuten kihelmöinti, lihasten heikkous/väsymys, lihaskipu (joka ei johdu liikunnasta), nivelkipu.

Munuaiset ja virtsatiet: virtsaamisvaikeudet ja kipu virtsatessa, tahaton virtsankarkailu.

Lisääntyminen: seksuaaliset toimintahäiriöt, libidon (sukupuolivietin) heikkeneminen.

Aineenvaihdunta: alhaiset verensokeritasot, eturauhassyövän merkkiaineiden lisääntyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DuoTrav-silmätippojen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Hävitä pullo 4 viikon kuluttua siitä, kun olet avannut sen ensimmäisen kerran (infektioriskin välttämiseksi), ja ota uusi pullo käyttöön. Aina kun aloitat uuden pullon, merkitse pullon avaamispäivä pullon etiketissä ja pahvikotelossa olevaan tilaan.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DuoTrav sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat travoprosti ja timololi. Yksi ml liuosta sisältää 40 mikrogrammaa travoprostia ja 5 mg timololia (timololimaleaattina).
- Muut aineet ovat polykvaternium-1, mannitoli (E421), propyleeniglykoli (E1520), hydrattu polyoksietyleenirisiiniöljy-40, boorihappo, natriumkloridi, natriumhydroksidi tai suolahappo (pH:n säätämiseen), puhdistettu vesi.
Pieniä määriä natriumhydroksidia tai suolahappoa lisätään normaalin happamuuden (pH-arvon) säilyttämiseksi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

DuoTrav on nestemäinen valmiste (kirkas, väritön liuos), ja se toimitetaan kierrekorkilla suljetussa 2,5 ml:n muovipullossa. Jokainen pullo on pakattu erilliseen suojaussiin.

Pakkauskoot: 1, 3 tai 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>