

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TRAVATAN 40 microgramas/mL colírio, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mL de solução contém 40 microgramas de travoprost.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada mL de solução contém poliquaternário-1 (POLYQUAD) 10 microgramas, propilenoglicol 7,5 mg, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (HCO-40) 2 mg (ver secção 4.4.).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução (colírio)

Solução incolor e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diminuição da pressão intraocular elevada em doentes adultos com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto (ver secção 5.1).

Diminuição da pressão intraocular elevada em doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e menores de 18 anos com hipertensão ocular ou glaucoma pediátrico (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Utilização em adultos, incluindo população idosa

A dose é uma gota de TRAVATAN no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) uma vez por dia. Obtém-se um efeito ótimo quando a administração é efetuada à noite.

Recomenda-se oclusão naso-lacrimal ou encerramento suave das pálpebras após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistémica dos medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição das reações adversas sistémicas.

No caso de estar a ser utilizada mais de uma medicação tópica oftálmica, os medicamentos devem ser administrados com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos (ver secção 4.5).

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

Em caso de substituição de outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico pelo TRAVATAN, o outro medicamento deve ser descontinuado e o TRAVATAN iniciado no dia seguinte.

Compromisso hepático ou renal

TRAVATAN foi estudado em doentes com compromisso hepático ligeiro a grave e em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 ml/min). Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

O TRAVATAN pode ser utilizado em doentes pediátricos com idades dos 2 meses até aos 18 anos com a mesma posologia utilizada em adultos. No entanto, a informação disponível sobre doentes entre os 2 meses e os 3 anos (9 doentes) é limitada (ver secção 5.1).

A segurança e eficácia de TRAVATAN em crianças com idade inferior a 2 meses não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para uso oftálmico

Para doentes que utilizam lentes de contacto, consulte a secção 4.4.

Imediatamente antes de iniciar a utilização, o doente deve retirar o invólucro protetor. Para prevenir a contaminação da extremidade do aplicador e da solução, deverá evitar-se o contacto com as pálpebras, áreas circundantes ou outras superfícies.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Alteração da cor dos olhos

TRAVATAN pode alterar gradualmente a cor dos olhos através do aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, os doentes devem ser informados acerca da possibilidade de uma alteração permanente na cor dos olhos. O tratamento unilateral pode resultar numa heterocromia permanente. São atualmente desconhecidos os efeitos a longo prazo a nível dos melanócitos, assim como qualquer consequência que daí possa resultar. A alteração na cor da íris ocorre lentamente e pode não ser notada durante meses ou anos. A alteração na cor do olho foi predominantemente observada em doentes com íris de cor mista, i.e., azul-castanha, cinzenta-castanha, amarela-castanha e verde-castanha; contudo, tem sido também observada em doentes com olhos castanhos. Tipicamente, a pigmentação castanha em redor da pupila alastra-se concentricamente em direção à periferia nos olhos afetados, embora a íris, na totalidade ou em parte, possa tornar-se mais acastanhada. A pigmentação castanha da íris não progride após a interrupção da terapêutica.

Alterações nas pálpebras e na zona peri-orbitária

Em estudos clínicos controlados, foram referidos casos de escurecimento da pele na zona peri-orbitária e/ou nas pálpebras, associados à utilização de TRAVATAN, em 0,4% dos doentes. Alterações nas pálpebras e na zona peri-orbitária incluindo o encovamento dos sulcos palpebrais também foram observados com os análogos de prostaglandinas.

TRAVATAN pode gradualmente provocar alterações nos cílios no(s) olho(s) tratado(s); estas alterações foram observadas em aproximadamente metade dos doentes envolvidos nos estudos clínicos e incluem: aumento do comprimento, da espessura, da pigmentação e/ou do número de cílios. O mecanismo de alterações dos cílios e as suas consequências a longo prazo são atualmente desconhecidas.

Em estudos realizados em macacos, TRAVATAN demonstrou causar um ligeiro aumento da fenda palpebral. No entanto, este efeito não se verificou durante os estudos clínicos e é considerado específico da espécie.

Não existe experiência com TRAVATAN em situações de inflamação ocular, nem no glaucoma neovascular, de ângulo fechado, de ângulo estreito ou congénito, existindo apenas uma experiência limitada na doença ocular tiróideia, no glaucoma de ângulo aberto de doentes pseudofáquicos e nos glaucomas pigmentar ou pseudoexfoliativo. O TRAVATAN deve ser utilizado com precaução em doentes com inflamação intraocular ativa.

Doentes Afáquicos

Foi reportado edema macular durante o tratamento com análogos de prostaglandinas F_{2a}. Deve ter-se precaução quando se utiliza Travatan em doentes afáquicos, pseudofáquicos com cápsula posterior não íntegra ou com lentes de câmara anterior, ou em doentes com fatores de risco conhecidos de edema macular cistóide.

Irite/Uveíte

Em doentes com pré-disposição conhecida para fatores de risco para irite/uveíte, o TRAVATAN deve ser utilizado com precaução.

Contacto com a pele

Deve ser evitado o contacto da pele com o TRAVATAN, uma vez que foi demonstrada a absorção transdérmica do travoprost em coelhos.

As prostaglandinas e os análogos das prostaglandinas são materiais biologicamente ativos que podem ser absorvidos através da pele. As mulheres grávidas ou que planeiam engravidar devem tomar as devidas precauções para evitar uma exposição direta ao conteúdo do frasco. Na improbabilidade de contactar com uma porção substancial do conteúdo do frasco, a área exposta deve ser limpa imediata e meticulosamente.

Lentes de contacto

Os doentes devem ser instruídos a retirar as lentes de contacto antes da aplicação de TRAVATAN e a aguardar 15 minutos após a administração da dose antes da reinserção.

Excipientes

TRAVATAN contém propilenoglicol que pode causar irritação cutânea.
TRAVATAN contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (HCO-40) que pode causar reações cutâneas.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças com idades entre os 2 meses e os 3 anos (9 doentes) é limitada (ver secção 5.1). Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 2 meses de idade.

Em crianças com menos de 3 anos que sofram de PCG (glaucoma congénito primário), cirurgia (p.e. trabeculotomia / goniotomia).

Não existem dados disponíveis sobre segurança a longo prazo na população pediátrica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

TRAVATAN não deve ser utilizado em mulheres que possam engravidar, exceto se estiver instituída contraceção adequada (ver secção 5.3).

Gravidez

Travoprost tem efeitos farmacológicos nefastos durante a gravidez e/ou sobre o feto/recém-nascido. TRAVATAN não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se for claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se o travoprost do colírio é excretado pelo leite materno. Os estudos realizados em animais revelaram que o travoprost e os seus metabolitos são excretados pelo leite materno. Não se recomenda a utilização de TRAVATAN durante o aleitamento.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos de TRAVATAN na fertilidade humana. Estudos em animais não revelaram efeitos do travoprost na fertilidade em doses 250 vezes superiores à dose ocular máxima recomendada para uso humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de TRAVATAN sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis, no entanto tal como acontece com qualquer colírio, uma turvação transitória da visão assim como outras perturbações visuais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Caso se verifique uma turvação da visão no momento da administração, o doente deve esperar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos com TRAVATAN, os efeitos adversos mais frequentes foram hiperémia ocular e hiperpigmentação da íris, ocorrendo em aproximadamente 20% e 6% dos doentes respetivamente.

Lista em forma de tabela das reações adversas:

As reações adversas que se seguem encontram-se classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), ou desconhecido (a frequência não pode ser determinada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Estas reações adversas foram reportadas durante ensaios clínicos e em vigilância pós comercialização

Sistema de classificação de órgãos	Frequência	Reações Adversas
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	hipersensibilidade, alergia sazonal
Perturbações do foro psicológico	Desconhecido	depressão, ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	cefaleia,
	Raras	tonturas, perturbação do campo visual, disgeusia,
Afeções oculares	Muito frequentes	hiperemia ocular
	Frequentes	hiperpigmentação da íris, dor ocular, desconforto ocular, olho seco, prurido ocular, irritação ocular
	Pouco frequentes	erosão da córnea, uveíte, irite, inflamação da câmara anterior, queratite, queratite punctata, fotofobia, descarga ocular, blefarite, eritema das pálpebras, edema peri orbital, prurido nas pálpebras, acuidade visual reduzida, visão turva, aumento do lacrimejo, conjuntivite, ectrópio, catarata, descamação das margens palpebrais, crescimento das pestanas,
	Raras	iridociclite, herpes simplex oftálmico, inflamação ocular, fotsia, eczema das pálpebras, edema conjuntival, visão com halo, folículos conjuntivais, hipoestesia ocular, triquíase, meibomianite, pigmentação da câmara anterior, midríase, astenopia, hiperpigmentação das pestanas, espessamento das pestanas
	Desconhecido	edema macular, aprofundamento sulco palpebral
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecido	vertigens e zumbidos
Cardiopatias	Pouco frequentes	palpitações
	Raras	batimento cardíaco irregular, diminuição do batimento cardíaco
	Desconhecido	dor no peito, bradicardia, taquicardia, arritmia
Vasculopatias	Raras	tensão arterial diastólica diminuída, tensão arterial sistólica aumentada, hipotensão, hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	tosse, congestão nasal, irritação na garganta
	Raras	dispneia, asma, perturbação respiratória, dor faringolaríngea, disfonia, rinite alérgica, secura nasal
	Desconhecido	agravamento da asma, epistáxis
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	úlceras pépticas reativadas, perturbação gastrointestinal, boca seca, obstipação, boca seca
	Desconhecido	diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	hiperpigmentação da pele (periocular), descoloração da pele, textura capilar anormal, hipertricrose
	Raras	dermatite alérgica, dermatite de contacto, eritema, erupção cutânea, alterações da cor capilar, madarose
	Desconhecido	prurido, crescimento capilar anormal
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raras	dor musculoesquelética, artralgia

Doenças renais e urinárias	Desconhecido	disúria, incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Raras	astenia
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido	antigénio prostático aumentado

População pediátrica

Em 3 meses de estudo de fase 3 e um estudo farmacocinético de 7 dias, envolvendo 102 doentes pediátricos expostos a TRAVATAN, os tipos e as características das reações adversas foram semelhantes às que foram observadas em doentes adultos. Os perfis de segurança de curto prazo nos diferentes subgrupos pediátricos também foram semelhantes (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentemente relatadas na população pediátrica foram hiperemia ocular (16,9%) e crescimento das pestanas (6,5%). Num estudo semelhante de três meses em doentes adultos, estes eventos ocorreram respetivamente com uma incidência de 11,4% e 0,0%.

Foram reportadas outras reações adversas medicamentosas em doentes pediátricos num estudo pediátrico de três meses (n = 77), em comparação com um ensaio semelhante em adultos (n = 185) que incluíram eritema da pálpebra, queratite, aumento do lacrimejo e fotofobia, todos foram reportados como eventos únicos com uma incidência de 1,3% *versus* 0,0% observados em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem. Não é provável que ocorra uma sobredosagem tópica ou que esta seja associada a toxicidade. Uma sobredosagem tópica de TRAVATAN pode ser retirada do(s) olho(s) com água tépida. O tratamento de uma suspeita ingestão oral é sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados em afeções oculares. Medicamentos usados no tratamento do glaucoma: análogos das prostaglandinas, Código ATC: S01E E04

Mecanismo de ação

Travoprost, um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$, é um agonista total muito seletivo que possui uma elevada afinidade para os recetores FP das prostaglandinas e diminui a pressão intraocular através do aumento da drenagem do humor aquoso pela malha trabecular e uveoscleral. No ser humano, a redução da pressão intraocular inicia-se cerca de 2 horas após a administração e o efeito máximo é alcançado ao fim de 12 horas. Uma significativa redução da pressão intraocular mantém-se por períodos superiores a 24 horas com uma única dose.

Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico, em que foram tratados doentes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular) com TRAVATAN (com o conservante poliquaternário-1) uma vez por dia, à noite, obtiveram-se reduções de 8 a 9 mmHg (aproximadamente 33%) na pressão intraocular, tendo por base valores de 24 a 26 mmHg.

Durante ensaios clínicos foi recolhida informação sobre a administração adjuvante de TRAVATAN com timolol a 0,5% e informação mais limitada com a brimonidina a 0,2%, que demonstraram o efeito aditivo do TRAVATAN quando associado a estas medicações antiglaucomatosas. Não está disponível informação clínica sobre a utilização adjuvante com outras medicações hipotensoras oculares.

Farmacologia secundária

O travoprost aumentou significativamente a circulação sanguínea na cabeça do nervo ótico, em coelhos, após 7 dias de administração tópica ocular (1,4 µg, uma vez ao dia).

Em culturas de células da córnea humana, e após administração oftálmica tópica em coelhos, TRAVATAN com o conservante poliquaternário-1 induziu toxicidade mínima da superfície ocular, comparado com o colírio com o conservante cloreto de benzalcónio.

População pediátrica

A eficácia do TRAVATAN em doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e os 18 anos foi demonstrada num estudo clínico de travoprost duplamente cego de 12 semanas em comparação com timolol em 152 pacientes com diagnóstico de hipertensão ocular ou glaucoma pediátrico. Os doentes receberam travoprost 0,004% uma vez por dia ou timolol 0,5% (ou 0,25% para os indivíduos com menos de 3 anos de idade) duas vezes ao dia. O *endpoint* primário de eficácia foi a alteração da pressão intraocular (PIO) a partir da linha de base na semana 12 do estudo. As reduções médias da PIO nos grupos de travoprost e timolol foram semelhantes (ver Tabela 1).

Nas faixas etárias dos 3 aos menores de 12 anos (n = 36) e dos 12 aos menores de 18 anos (n = 26), a redução média da PIO na semana 12 no grupo travoprost foi semelhante à do grupo timolol. A redução média da PIO na Semana 12, no grupo da faixa etária dos 2 meses aos menores de 3 anos, foi de 1,8 mmHg no grupo travoprost e 7,3 mmHg no grupo timolol. A redução da PIO para este grupo foi baseada em apenas 6 doentes no grupo de timolol e 9 doentes no grupo travoprost, onde 4 doentes do grupo travoprost e 0 doentes do grupo de timolol não tiveram qualquer redução relevante da PIO média na Semana 12. Não estão disponíveis dados para crianças com menos de 2 meses de idade.

O efeito sobre a pressão intraocular foi observada após a segunda semana de tratamento e foi consistentemente mantido durante todo o período das 12 semanas do estudo para todos os grupos etários.

Tabela 1 Comparação da variação média da PIO de base (mmHg) na Semana 12

Travoprost		Timolol		Diferença de Médias^a	(95% IC)
N	Média (EP)	N	Média (EP)		
53	-6.4 (1.05)	60	-5.8 (0.96)	-0.5	(-2.1, 1.0)

EP = Erro Padrão; IC = Intervalo de Confiança;

^a A diferença de média é Travoprost - Timolol. As estimativas são baseadas em mínimos quadrados derivados de um modelo estatístico que correlaciona medidas de PIO por paciente, onde o diagnóstico primário e a baseline do estrato da PIO estão no modelo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Travoprost é um ester pró-farmaco. É absorvido através da córnea onde o isopropil ester é hidrolisado a ácido livre ativo. Estudos realizados em coelhos demonstraram concentrações máximas de 20 ng/mL de ácido livre no humor aquoso uma a duas horas após a administração tópica de TRAVATAN. As concentrações no humor aquoso diminuíram com uma semivida de aproximadamente 1,5 horas.

Distribuição

Após administração ocular tópica de TRAVATAN a voluntários são, ficou demonstrada a baixa exposição sistêmica ao ácido livre ativo. Observaram-se concentrações plasmáticas máximas do ácido livre ativo iguais ou inferiores a 25 pg/mL no período de 10 a 30 minutos após a administração. Em seguida, as concentrações plasmáticas diminuíram rapidamente para valores inferiores a 10 pg/mL, que é o limite de quantificação do ensaio, antes de decorrida 1 hora após a administração. Devido às baixas concentrações plasmáticas e à rápida eliminação após administração tópica, não foi possível determinar a semivida de eliminação do ácido livre ativo no ser humano.

Biotransformação

A biotransformação é a principal via de eliminação, tanto do travoprost como do ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são idênticas às da prostaglandina- $F_{2\alpha}$ endógena, e caracterizam-se pela redução da dupla ligação 13-14, oxidação do 15-hidroxil e clivagens β -oxidativas da cadeia lateral superior.

Eliminação

O ácido livre do travoprost e os seus metabolitos são principalmente excretados pelos rins. TRAVATAN foi estudado em doentes com insuficiência hepática ligeira a grave e em doentes com insuficiência renal ligeira a grave (depuração da creatinina tão baixa quanto 14 mL/min). Não é necessário qualquer ajuste da dose nestes doentes.

População pediátrica

Um estudo farmacocinético em doentes pediátricos com idades entre os 2 meses e menores de 18 anos demonstrou uma exposição plasmática muito baixa ao ácido livre de travoprost, com concentrações que variam desde valores abaixo dos 10 pg/mL ensaio limite de quantificação (BLQ) para 54,5 pg/mL. Em quatro estudos farmacocinéticos sistémicos prévios em populações adultas, as concentrações plasmáticas de ácido livres de travoprost variaram de BLQ para 52,0 pg/mL. Enquanto a maioria dos dados plasmáticos em todos os estudos foi não quantificável, tornando comparações estatísticas de exposição sistêmica entre os grupos etários inviáveis, a tendência geral mostra que a exposição plasmática ao ácido livre travoprost após a administração tópica de TRAVATAN é extremamente baixa em todos os grupos etários avaliados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade ocular realizados em macacos, a administração de uma dose de 0,45 μ g de travoprost, duas vezes ao dia, demonstrou aumentar a fenda palpebral. A administração ocular tópica de travoprost a macacos, em concentrações até 0,012% no olho direito, duas vezes por dia durante um ano, não resultou em qualquer toxicidade sistêmica.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em ratos, murganhos e coelhos por via sistêmica. Os resultados estão relacionados com a atividade do recetor agonista FP no útero com morte embrionária precoce, perda pós-implantação e fetotoxicidade. A administração sistêmica de travoprost em doses superiores a 200 vezes a dose clínica a fêmeas grávidas (ratos) durante o período de organogénese resultou numa incidência elevada de malformações. Foram observados baixos níveis de radioatividade no líquido amniótico e nos tecidos fetais de fêmeas grávidas (ratos) às quais se administrou ³H-travoprost. Os estudos de reprodução e desenvolvimento revelaram um potente efeito na perda de fetos, com uma elevada taxa observada em ratos e murganhos (180 pg/ml e 30 pg/ml de plasma, respetivamente) com exposições 1,2 a 6 vezes a exposição clínica (até 25 pg/ml).

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Travoprost é considerado uma substância persistente, bioacumulável e tóxica (*persistent, bioaccumulative and toxic* - PBT). Assim, apesar das quantidades muito pequenas de travoprost usadas pelos doentes nas gotas oculares, um risco para o meio ambiente não pode ser excluído.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Poliquaternário-1
Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (HCO-40)
Ácido bórico (E284)
Manitol (E421)
Cloreto de sódio
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

Realizaram-se estudos específicos de interação *in vitro* entre TRAVATAN e medicamentos contendo tiomersal. Não foi observada evidência de precipitação.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Rejeite 4 semanas após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco oval de 4 mL de Polipropileno (PP) ou de Polietileno de Baixa Densidade (LDPE) e aplicador de PP ou LDPE com tampa de rosca de PP contidos num invólucro protetor. Cada frasco de 4 mL contém 2,5 mL de solução.

Embalagens contendo 1 ou 3 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Deve ser salientado que o travoprost é considerado uma substância PBT (ver secção 5.3).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/01/199/001-004

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

Data da primeira autorização: 27 de novembro de 2001

Data da última renovação: 06 de outubro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA UM FRASCO DE 2,5 ml + CARTONAGEM DE 3 FRASCOS DE 2,5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

TRAVATAN 40 microgramas/mL colírio, solução
travaprost

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 mL de solução contém 40 microgramas de travaprost

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Poliquaternário-1, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (HCO-40), ácido bórico, manitol, cloreto de sódio, propilenoglicol, hidróxido de sódio e/ou ácido cloídrico (para ajuste do pH) e água purificada. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Colírio, solução

1 frasco de 2,5 mL

3 frasco de 2,5 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso oftálmico.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Rejeite 4 semanas após a primeira abertura.

Abertura:

Abertura (1):

Abertura (2):

Abertura (3):

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

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

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

EU/1/01/199/001	1 x 2,5 mL – Frasco PP
EU/1/01/199/002	3 x 2,5 mL – Frasco PP
EU/1/01/199/003	1 x 2,5 mL – Frasco LDPE
EU/1/01/199/004	3 x 2,5 mL – Frasco LDPE

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Travatan

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO

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

TRAVATAN 40 microgramas/mL colírio
travaprost
Uso ocular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 mL

6. OUTROS

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

INVÓLUCRO

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

TRAVATAN 40 microgramas/mL colírio
travaprost
Uso ocular

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes da utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Rejeite 4 meses após a primeira abertura.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 mL

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TRAVATAN 40 microgramas/mL colírio, solução travoprost

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é TRAVATAN e para que é utilizado

TRAVATAN contém travoprost, que pertence a um grupo de medicamentos, denominados análogos das prostaglandinas. Atua diminuindo a pressão no interior do olho. Pode ser utilizado isoladamente ou em associação com outros colírios, ex: bloqueadores beta, que também reduzem a pressão.

TRAVATAN é utilizado para reduzir a pressão que se encontra elevada no olho em adultos e crianças dos 2 meses de idade em diante. Esta pressão pode provocar uma doença chamada **glaucoma**.

2. O que precisa de saber antes de utilizar TRAVATAN

Não utilize TRAVATAN

- **Se tem alergia** ao travoprost ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Consulte o seu médico se isto se aplicar a si.

Advertências e precauções

- **TRAVATAN** pode aumentar o comprimento, espessura, cor e/ou número de pestanas. Foram também observadas alterações nas pálpebras incluindo o crescimento anormal de pêlos nas pálpebras e zonas em torno do olho.
- **TRAVATAN** pode alterar a cor da íris (parte colorida do seu olho). Esta alteração pode ser permanente. Pode também ocorrer alteração da cor da pele à volta do olho.
- Caso tenha sido operado às cataratas, fale com o seu médico antes de utilizar TRAVATAN.
- Se tem ou teve no passado inflamação do olho (irite e uveíte), fale com o seu médico antes de utilizar TRAVATAN.
- **TRAVATAN** pode causar, raramente, dificuldade em respirar ou respiração ruidosa ou aumentar os sintomas de asma. Se está preocupado com alterações no seu perfil respiratório durante a utilização de TRAVATAN, consulte o seu médico logo que possível.
- **Travoprost** pode ser absorvido através da pele. Se alguma porção do medicamento entrar em contacto com a pele, deverá ser lavado de imediato. Isto é especialmente importante em mulheres grávidas ou que planeiam engravidar.
- Se utiliza lentes de contacto hidrófilas, não aplique o colírio com as lentes de contacto colocadas. Após a utilização do colírio, guarde 15 minutos até voltar a colocar as lentes.

Crianças e adolescentes

O TRAVATAN pode ser utilizado em crianças dos 2 meses até aos 18 anos na mesma dose que é utilizada nos adultos. A utilização de TRAVATAN não é recomendada a crianças com menos de 2 meses.

Outros medicamentos e TRAVATAN

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não utilize TRAVATAN se estiver grávida. Se pensa estar grávida, informe o seu médico imediatamente. Se houver possibilidade de engravidar, deve utilizar contraceção adequada enquanto utiliza o medicamento.

Não utilize TRAVATAN se estiver a amamentar, TRAVATAN pode passar para o seu leite.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir uma turvação da visão durante algum tempo imediatamente após a utilização de TRAVATAN. Não conduza nem utilize máquinas até que sinta a visão descansada.

TRAVATAN contém óleo de rícino hidrogenado e propilenoglicol, que podem causar reações e irritação na pele.

3. Como utilizar TRAVATAN

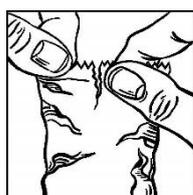
Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, ou pelo médico que segue a sua criança. Fale com o seu médico, com o médico que segue a sua criança ou com o seu farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é...

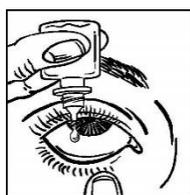
Uma gota no olho ou olhos afetados, uma vez por dia, à noite.

Utilize apenas o TRAVATAN em ambos os olhos por indicação do seu médico. Utilize-o no espaço de tempo indicado pelo seu médico ou pelo médico que segue a sua criança.

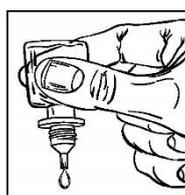
Utilize as gotas de TRAVATAN **apenas** no(s) seu(s) olho(s) ou no(s) olho(s) da sua criança.



1



2



3



4

- Imediatamente antes de utilizar um frasco pela primeira vez, abra o invólucro protetor, retire o frasco do seu interior (**figura 1**) e escreva a data de abertura no espaço indicado na embalagem
- Lave as suas mãos
- Rode a tampa para a retirar
- Segure no frasco com o aplicador virado para baixo, entre o seu polegar e os outros dedos
- Incline a sua cabeça, ou da sua criança, gentilmente para trás. Puxe para baixo a pálpebra com um dedo limpo, até se formar uma 'bolsa' entre a pálpebra e o olho. A gota deverá ser aqui colocada (**figura 2**)
- Coloque a extremidade do frasco perto do olho. Utilize um espelho caso sinta que este pode ser útil
- **Não toque com o aplicador no olho ou na pálpebra, zonas circundantes ou outras superfícies.** Poderá contaminar as gotas
- Aperte suavemente o frasco até à saída de uma gota de TRAVATAN de uma só vez. (**figura 3**)
- Após aplicar o TRAVATAN, mantenha a pálpebra fechada e pressione suavemente com o dedo o canto do olho, junto ao nariz (**figura 4**) durante pelo menos 1 minuto. Isto ajuda o TRAVATAN a não se espalhar para o resto do corpo
- Caso tenha de aplicar as gotas em ambos os olhos, repita os passos para o outro olho
- Feche bem o frasco imediatamente após a sua utilização
- Utilize apenas um frasco de cada vez. Não abra o invólucro senão quando necessitar de utilizar o frasco.

Caso não tenha conseguido colocar a gota no olho, tente novamente.

Caso esteja, ou a sua criança esteja, a utilizar outros colírios, espere, pelo menos, 5 minutos entre a aplicação de TRAVATAN e a das outras gotas.

Se colocar, ou a sua criança colocar, mais TRAVATAN do que deveria

Lave todo o medicamento com água morna. Não aplique mais gotas até ao momento da aplicação regular da dose seguinte.

Caso se tenha esquecido de utilizar TRAVATAN

Continue com a dose seguinte como planeado. **Não aplique uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de aplicar. Nunca aplique mais que uma gota por dia no(s) olho(s) afetado(s).

Se parar de utilizar TRAVATAN

Não pare de utilizar TRAVATAN sem falar com o seu médico primeiro, ou com o médico que segue a sua criança, a pressão no seu olho, ou no olho da sua criança, não ficará controlada, o que pode levar a perda de visão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou com o médico que segue a sua criança, ou com o seu farmacêutico.

Vire agora ►

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Poderá continuar a utilizar as gotas, a menos que os efeitos sejam graves. Se estiver preocupado, fale com o seu médico ou farmacêutico. Não interrompa a aplicação de TRAVATAN sem falar com o seu médico.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados com TRAVATAN

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 utilizadores

Efeitos oculares: vermelhidão.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 utilizadores

Efeitos oculares: alteração da cor da íris (parte colorida do olho), dor, desconforto, olho seco, comichão, irritação.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 utilizadores

Efeitos oculares: perturbações na córnea, inflamação, inflamação da íris, inflamação no interior do olho, inflamação na superfície do olho com ou sem danos na superfície ocular, sensibilidade à luz, descarga ocular, inflamação da pálpebra, vermelhidão da pálpebra, inchaço à volta do olho, comichão na pálpebra, visão turva, aumento da produção de lágrima, inflamação ou infeção da conjuntiva (conjuntivite), descaimento anormal da pálpebra inferior, turvação do olho, crostas nas pálpebras, crescimento das pestanas.

Efeitos indesejáveis gerais: sintomas alérgicos aumentados, dor de cabeça, frequência cardíaca irregular, tosse, nariz entupido, escurecimento da pele à volta do olho(s), escurecimento da pele, textura anormal dos pêlos e crescimento anormal dos pêlos.

Raros: podem afetar até 1 em 1000 utilizadores

Efeitos oculares: perceção de luzes intermitentes, eczema nas pálpebras, pestanas com posicionamento anormal que crescem na direção do olho, inchaço, visão diminuída, visão com halo, sensação no olho diminuída, inflamação das glândulas das pálpebras, pigmentação no interior do olho, aumento do tamanho da pupila, espessamento das pestanas, alteração da cor das pestanas, olhos cansados.

Efeitos indesejáveis gerais: infecção viral no olho, tonturas, paladar desagradável, frequência cardíaca irregular ou diminuída, aumento ou diminuição da tensão arterial, falta de ar, asma, alergia nasal ou inflamação, secreção nasal, alteração da voz, ulcera ou desconforto gastrointestinal, obstipação, boca seca, vermelhidão ou comichão na pele, alteração da cor dos pêlos, perda de pestanas, dor articular, dor músculo esquelética, fraqueza generalizada.

Desconhecidos: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Efeitos oculares: inflamação na parte de trás do olho, olhos encovados

Efeitos indesejáveis gerais: depressão, ansiedade, insónia, falsa sensação de movimento, campainhas nos ouvidos, dor no peito, ritmo cardíaco anormal, agravamento da asma, diarreia, sangramentos do nariz, dor abdominal, náusea, vômitos, comichão, crescimento anormal de pelos, dor ao urinar ou urinar de forma involuntária, aumento do marcador de cancro da próstata.

Em crianças e adolescentes, os efeitos indesejáveis mais frequentes observados com TRAVATAN, foram olhos vermelhos e crescimento de pestanas. Ambos os efeitos indesejáveis foram observados com uma incidência superior em crianças e adolescentes quando comparados com adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar TRAVATAN

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

Não utilize TRAVATAN após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para evitar infeções, **deverá rejeitar o frasco 4 semanas após a sua primeira abertura** e utilizar um frasco novo. Escreva a data em que abriu o frasco nos espaços indicados em cada frasco e na cartagem. Na embalagem contendo um único frasco, só necessita de escrever uma data.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de TRAVATAN

A substância ativa é travoprost 40 microgramas/ml.

Os outros componentes são poliquaternário-1, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40, propilenoglicol, cloreto de sódio, ácido bórico, manitol, água purificada. São adicionadas pequenas quantidades de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio de forma a manter normais os níveis de acidez (valores de pH).

Qual o aspeto de TRAVATAN e conteúdo da embalagem

TRAVATAN é um líquido (uma solução incolor, transparente) apresentado numa embalagem contendo um frasco de plástico de 2,5 ml com tampa de rosca ou numa embalagem contendo três frascos de plástico de 2,5 ml com tampas de rosca. Cada frasco está contido num invólucro. Poderão não ser comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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